This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

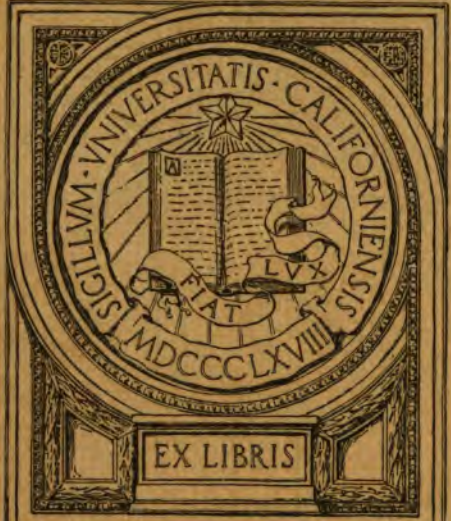
About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

UC-NRLF
$B 171 590

Digitized by Google

GIFT OF
J.C.CEBRIAN



EX LIBRIS

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

SEROTERAPIA

Digitized by Google

ADVERTENCIA

Aunque en varios libros y periódicos encontramos la palabra *Sueroterapia*, creemos que la que debe emplearse es *Seroterapia*, fundándonos en que las palabras procedentes del latín cambian el diptongo *ue* en *e* cuando pierden el acento.

Por la misma razón decimos líquido *seroso* y membrana *serosa*, en lugar de decir *sueroso*, *suerosa*.

Digitized by Google

MEDICACIONES MODERNAS

SEROTERAPIA

POR

D. JOSÉ NÚÑEZ GRANÉS

ex Médico del Cuerpo de Sanidad Militar y ex Director del Hospital de San José.

MADRID
LIBRERÍA DE HERNANDO Y C.ª
Calle del Arenal, núm. 11.

1899

Digitized by Google

RM741
N9
LOGY
RARY

J. C. CEBRIAN

ES PROPIEDAD

Imprenta de Hernando y Compañía, calle de Quintana, núm. 33.

Digitized by Google

Al Doctor

D. Juan Manuel Mariani

Dedica este modesto trabajo,

como pequeña muestra de gratitud, afecto

y estimación,

El Autor.

339741

Digitized by Google

Digitized by Google

PRÓLOGO

Deseando estudiar los adelantos realizados por la Medicina en cuestiones de Seroterapia, busqué obras en que satisfacer este deseo, y sólo pude encontrar la Memoria del Dr. Úbeda, titulada *Estudio sistemático acerca de las bases orgánicas de origen animal,* premiada por la Real Academia de Ciencias, y en la que dedica á la Seroterapia un artículo, muy bien escrito por cierto; la Monografía de la *Peste bubónica* del Dr. Reboles y Campos, que da cuenta de la terapéutica seroterápica de esta enfermedad, en el capítulo referente á su tratamiento; algunos artículos muy oportunos publicados en la *Revista de Medicina y Cirugía Prácticas,* en *El Siglo Médico,* en *El Jurado Médico-Farmacéutico* y en otros varios periódicos profesionales; las Conferencias dadas en el Colegio de Médicos y en el

Digitized by Google

Instituto Microbiológico por el Dr. Llorente, acerca del tratamiento de la difteria y de la tuberculosis, y los estudios del Dr. Ferrán de que me ocupo en el texto.

Estos trabajos, notables todos ellos, no constituían un todo armónico bastante á formar juicio de lo que se ha hecho y se hace en España y en el extranjero, en la cuestión que más preocupa actualmente á los que nos dedicamos al ejercicio de la Medicina.

Recurrí al extranjero, y no fuí mucho más afortunado. Tampoco abundan por allá las obras de Seroterapia en que se trata esta materia en conjunto, exponiendo el estado actual de las muchas cuestiones por ella suscitadas. Pululan en cambio los folletos, notas, memorias, comunicaciones y artículos en que se detallan interesantísimos estudios y trabajos referentes á puntos concretos de Seroterapia, de tal modo, que se haría preciso un libro para enunciarlos solamente. Por eso renuncio á ello, consignando que aquellos á que me refiero, de los que no se ha hecho edición especial en forma de nota, folleto ó memoria, se encuentran diseminados en artículos que forman parte de las colecciones de

Digitized by Google

los *Annales de l'Institut Pasteur, La Celulle, Presse Médicale, Revue de Chirurgie, Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales, Deutsche Medizinische Wochenschrift, Centralblat f Bakteriologie, Archives de Médecine Expérimentale, Berliner Klinische Wochenschrift, Riforma Medica, Gazetta de gli Ospedali, Recueil de Médecine Vétérinaire, British Medical Journal, Revue Scientifique, Revue de Médecine, Médecine Moderne, Société Médicale des Hôpitaux, Semaine Médicale, Rivista Clinica e Terapeutica,* y en las actas de las sesiones de las Sociedades científicas y de los Congresos médicos.

Parecióme, en vista de esto, que podría ser útil á mis compañeros un libro que les ahorrase el tiempo y el trabajo necesarios para un rebusco como el que yo he tenido que hacer, y me propuse escribirlo.

Estudié detenidamente la magnífica *Serotera-pia* de Landouzy, única obra de conjunto que he logrado adquirir; repasé documentos y más documentos, analicé hechos y más hechos, pensé por escrito sobre ellos, y resultó el libro.

Conste, pues, que no pretendo haber inventado nada. El indiscutible mérito que encierran

Digitized by Google

los hechos relatados en estas páginas pertenece en absoluto á sus afortunados investigadores, y yo, que se lo envidio, ni se lo regateo ni me propongo apropiarme una parte de él. La responsabilidad de los juicios, por mala interpretación de los mismos hechos, por falta de criterio para apreciarlos en su justo valor ó por escasez de lógica para deducir las consecuencias que de los mismos se desprenden, ésa me pertenece toda entera y la acepto con gusto.

Pretensión ridícula sería en mí, si la tuviese, la de meterme á garantir la exactitud de los hechos afirmados y comprobados por otros mucho más aptos. Bien garantidos se hallan por la afirmación de sus investigadores y la discusión y comprobación de los sabios de todo el mundo. Ocurre, además, que la mayoría de estos problemas de Seroterapia, tan difíciles de investigar y de resolver, resulta, en cambio, de comprobación tan fácil, una vez investigados, que el practicar esta comprobación se halla al alcance de todas las fortunas y de todas las inteligencias.

Para asegurarse de que $^1/_{10}$ de centímetro cúbico de toxina tetánica mata á un conejo, si se le introduce debajo de la piel, no hace falta más

Digitized by Google

que el conejo, la toxina y un instrumento para inyectarla. Para adquirir las tres cosas y practicar la operación, ni hace falta ser rico ni ser sabio.

Para convencerse de que otro conejo no muere aunque se le introduzca debajo de la piel la misma ó mayor dosis de toxina, con tal de que, poco antes ó poco después, se le inyecte también una cantidad determinada de suero antitetánico, basta añadir el suero á las anteriores adquisiciones.

Es evidente que nada han de aprender en este libro, el que encontrarán, por el contrario, lleno de deficiencias, los hombres de laboratorio, los que se dedican con especialidad al estudio de las cuestiones en él tratadas.

No lo he escrito para ellos. Á los que pretendo que ahorre un tiempo, de que no disponen, y un trabajo, del que están avaros sus enfermos, es á los compañeros dedicados á la clínica.

Réstame tan sólo hacer constar mi gratitud al distinguido químico Sr. Salazar por el magnífico estudio que me ha proporcionado acerca de las ptomainas y leucomainas, que figura íntegro en el texto; á los Dres. Llorente y Fe-

Digitized by Google

rrán por los datos y noticias que me han facilitado, y á los Sres. Hernando y Compañía, en cuya ya larga hoja de servicios pido que conste la nota de «valor acreditado», á la que entiendo que se han hecho acreedores por el solo acto de decidirse á editar este libro que, á todas las dificultades por que pasan actualmente los negocios editoriales, suma dos mayores aún que las demás, y de las que es tan injusta y rutinaria la una: la de ser español, como lógica y razonable la otra: la de ser mío.

El Autor.

Madrid: Junio 1899.

Digitized by Google

UNIV. OF CALIFORNIA

CAPÍTULO I

Etiología y patogenia de las enfermedades infecciosas.—Terapéuticas empírica y sintomática y terapéutica patogénica.—La observación y la experiencia antes y ahora.—Rapidez actual en las adquisiciones científicas.—Higiene y terapéutica patogénicas de las infecciones quirúrgicas y puerperales.—Terapéutica patogénica de algunas infecciones internas.—Dificultades para su generalización á todas ellas.—Terapéutica matemática.—La Terapéutica y el vulgo.—Seroterapia.—Diversas clases de sueros.—Seroterapia inmunizadora.—Sueros y toxinas.—Ptomainas y leucomainas.—Preparación de los sueros.—Teorías para la explicación de la inmunidad natural ó congénita, de la adquirida naturalmente y de la artificialmente producida.

El descubrimiento de los agentes que constituyen las causas directamente productoras de las enfermedades infecciosas, ha modificado profundamente el concepto patogénico que teníamos formado de las mismas.

Al nuevo concepto patogénico ha seguido lógicamente un nuevo concepto terapéutico, y á ambos el empleo de agentes, también nuevos, que respondieran al actual fin terapéutico.

Si inoculamos á un animal culturas de los gérmenes reconocidos como causas eficientes de determinadas enfermedades infecciosas ó toxi-

Digitized by Google

nas producidas por estos mismos gérmenes, reproducimos *experimentalmente* en el animal la enfermedad que naturalmente produce el germen que le inoculamos, pudiendo repetir el experimento siempre que lo creamos conveniente.

Reproducida de este modo la enfermedad cuantas veces sea preciso, podemos estudiarla cuidadosamente y seguir *de visu* su constante tramitación, observar los trastornos que produce en el funcionamiento orgánico del animal, verle morir á consecuencia de ella y comprobar por inspección directa las alteraciones que el agente morbífico ha causado en sus órganos.

Comprobada cuantas veces se crea necesario la producción de los mismos fenómenos por idéntico procedimiento, no podemos dudar que nos hallamos en posesión del conocimiento de la causa eficiente de la infección, de su modo de evolucionar, de la tramitación de su marcha; en una palabra, de la etiología, de la *patogenia* de la enfermedad que experimental y voluntariamente hemos reproducido.

Cierto es que, tanto en la enfermedad producida de este modo como en la que espontáneamente se produce, podrán concurrir otros *factores circunstanciales,* que ejercerán mayor ó menor influencia en el desarrollo del mal ó en la forma ó intensidad de sus manifestaciones; que aumentarán, disminuirán ó modificarán la virulencia

Digitized by Google

del germen; que colocarán el terreno sobre el que ha de actuar aquél en mejores ó peores condiciones de aptitud para la reproducción del mismo; que le abrirán ó no puertas de entrada, etc.; pero no es menos evidente que sin germen no puede existir infección, que ésta procede siempre del germen, y que todas las demás causas no hacen ni pueden hacer otra cosa que colocar al agente de la infección en mejores ó peores condiciones para su entrada en el organismo, para su desarrollo ó para la exaltación de su virulencia. No son, pues, causas directas de la enfermedad, pero pueden ser causas de que el germen la ocasione.

Esta nueva *concepción patogénica, experimentalmente comprobada,* no podía menos de influir poderosamente sobre el *concepto terapéutico.*

Conocida evidentemente la causa viviente de la enfermedad y el modo de conducirse esta causa para engendrarla y desarrollarla, la Terapéutica tenía que aspirar á destruir dicha causa, á oponerse á su evolución, á convertirse de *empírica* ó *sintomática* en *patogénica* y *curativa,* á *curar* enfermedades en lugar de *asistir* á enfermos.

Si la Microbiología no hubiese prestado á la Medicina y á la humanidad tantos otros eminentes servicios, la deberían ambas gratitud inextinguible por el hecho de haber producido tan valiente cambio en el concepto terapéutico de

Digitized by Google

las enfermedades infecciosas. La aspiración nada más de convertir la terapèutica indirecta y defensiva de nuestros antecesores en terapéutica directa y dispuesta á tomar científicamente la ofensiva contra la enfermedad, desde el principio del combate y como poderosísima aliada del enfermo, en la lucha de éste contra la acción del germen infeccioso, da por sí sola más fe al médico y más confianza al que sufre que todas las curaciones producidas espontáneamente ó por medio de las terapéuticas empírica ó sintomática, tan sabia y sagazmente manejadas por nuestros predecesores; la realización de esta aspiración coloca á la terapéutica de las enfermedades infecciosas, que se hallaba muy retrasada con relación á otras ramas de la Medicina, á igual ó mayor nivel de adelanto que cualquiera de ellas, porque la conversión de la terapéutica *empírica* ó *sintomática* en terapéutica científicamente *patogénica*, porque el hecho de que conozcamos el por qué de las enfermedades y el por qué de las curaciones constituye indudablemente uno de los mayores éxitos de la Medicina moderna.

Para aclarar completamente esta diferencia en el concepto terapéutico, comparemos, como lo hace Landouzy en su *Seroterapia*, lo que ocurre cuando hemos de *auxiliar* á un nefrítico ó un cardíaco con lo que sucede actualmente cuan-

Digitized by Google

do somos llamados á *curar* á un diftérico ó á prevenir la presentación del tétanos en un herido cuya lesión es sospechosa de tetanígena.

Preciso es desechar convencionalismos que se avienen mal con el espíritu eminentemente positivista del siglo, y convenir en que (no estando en nuestra mano restituir á los órganos la integridad funcional ó anatómica que accidental ó permanentemente han perdido, y no pudiendo tampoco habernos opuesto con anterioridad á que la perdieran, porque no conocemos exactamente la naturaleza íntima de las causas que motivan la pérdida de esta integridad funcional ó anatómica) ni con el nefrítico ni con el cardíaco hacemos ni podemos hacer otra cosa que paliar síntomas; que remover obstáculos; que evitar complicaciones; que sostener y reconfortar al enfermo; que ayudarle á que viva más que su enfermedad ó que la exasperación ó agudización de su crónico padecimiento, valiéndonos, para conseguir estos fines, de los medios que la experiencia ha demostrado ser útiles en tales casos, pero sin intentar nada para combatir, para abreviar ó para atajar la enfermedad misma, porque, convencidos de nuestra impotencia, de la imposibilidad en que nos encontramos de suprimir el mal, de abreviar su curso, de oponernos á su marcha, nos hallamos limitados á defender la fortaleza, faltos de fuerza y de ar-

Digitized by Google

mamento para rechazar al invasor (terapéutica sintomática).

No quiere esto decir que el médico sea poco útil al enfermo en tales casos, ni mucho menos que sea fácil á aquél el cumplimiento de su delicada misión. Todos sabemos que con estas medidas defensivas, convenientemente tomadas, que entonando un corazón vencido con una dosis de digital oportunamente administrada ó favoreciendo la eliminación de los elementos tóxicos de la orina con un diurético ó un purgante empleados á tiempo, salvamos la vida á multitud de enfermos que, seguramente, perecerían sin nuestro auxilio. Todos sabemos también cuánto más fácil es administrar, empírica, pero específicamente, los preparados de mercurio ó los iodurados á un sifilítico ó los de quinina á un atacado de paludismo, que lograr hacer compatibles con la vida las molestias y los peligros que rodean al nefrítico y al cardíaco.

Pero de que el médico sea útil á estos enfermos y de que ellos pongan á prueba la inteligencia y la sagacidad del clínico, no se deduce que la aspiración terapéutica pueda considerarse satisfecha con el empleo de estos procedimientos indirectos y defensivos, únicos posibles ciertamente en el estado actual de la ciencia. Aun en los casos en que el médico logra salvar la vida de su enfermo, amarga su triunfo el triste con-

Digitized by Google

vencimiento de su impotencia contra la enfermedad, la pena de haber visto que el enfermo ha tenido que sufrirla toda entera, tal cual ella es, y la de que, aunque haya logrado sobrevivir á ella, quedará expuesto á sufrir las consecuencias de las perturbaciones funcionales ó anatómicas que el más ó menos largo actuar de la enfermedad sobre sus órganos haya podido producir en ellos.

Exactamente lo mismo ocurre cuando tratamos enfermedades agudas, sean ó no infecciosas, cuya patogenia no está aún debida y experimentalmente comprobada y en las que no podemos, por tanto, poner en juego la terapéutica patogénica, viéndonos reducidos á emplear la empírica ó la sintomática. La inmensa mayoría de estas enfermedades agudas termina, es cierto, por la curación, pero el médico queda siempre en la duda de si el enfermo *se ha curado con la medicación, por la medicación* ó, lo que afortunadamente es raro, *á pesar de la medicación;* es decir, queda en la duda de si ha sido un mero espectador que ha asistido á la curación espontánea de la enfermedad, verificada *mientras* el enfermo empleaba la medicación por él dispuesta, pero que ninguna influencia habría ejercido en este caso; de si ha desempeñado el verdadero papel de aliado del enfermo, curado por la influencia de la medicación, ó de si, habiéndose

Digitized by Google

aliado involuntariamente con la enfermedad en contra del enfermo, por haber prescrito á éste una medicación intempestiva ó contraproducente, han sido vencidos ambos por el sólo esfuerzo de la *natura medicatrix*.

Necesariamente ha de abrigar todas estas dudas el clínico reflexivo desde el momento en que sabe que no está en su mano abreviar el curso de ninguna de estas enfermedades; que todas ellas siguen imperturbablemente su ciclo y recorren sus períodos, se les opongan ó no las más enérgicas medicaciones; que los más variados tratamientos farmacológicos influyen bien poco en su letalidad; que ésta depende mucho más de la *cantidad* é *intensidad* ó *virulencia* de las mismas y de las mayores ó menores integridades orgánicas del enfermo que de los procedimientos terapéuticos que se las opongan; que se han ensayado contra ellas las más diversas y aun opuestas medicaciones, y que éstas han sido sucesivamente elevadas á la categoría de específicas de tal ó cual dolencia, para caer al poco tiempo en el más absoluto descrédito; desde el momento en que sabe también que no le es dado reproducir artificial ó experimentalmente en los animales la enfermedad, porque desconoce su causa eficiente, y que aunque en algunas pueda reproducir sus últimos cuadros (como ocurre con la uremia por medio de la ligadura de los uréteres), sólo

Digitized by Google

reproduce, valiéndose de procedimientos mecánicos, las consecuencias también mecánicas y terminales de la enfermedad, pero no la enfermedad misma; que lo que le enseña esta reproducción de consecuencias es que, suprimiendo el obstáculo mecánico consecutivo á la enfermedad, pueden remediarse los trastornos funcionales á que el obstáculo daba origen, pero nada se hace tampoco contra la enfermedad que engendró el obstáculo; y, por último, que no pudiendo reproducir experimentalmente la enfermedad íntegra desde su origen, ni puede formar juicio experimental de su etiología, ni de su génesis, ni de su marcha, ni intentar curarla ó abreviarla ó luchar experimentalmente contra ella.

¿Qué sucede actualmente cuando somos llamados á *curar* á un diftérico? Que verificado el diagnóstico clínico y corroborado por el diagnóstico bacteriológico, comprobada la existencia del bacilo de Loefler como causa eficiente del desarrollo de la diftéria, convencidos de que se trata de un caso de difteria pura ó de difteria asociada con estreptoccia, etc., entramos científicamente en acción desde el primer momento, y cuanto más pronto mejor, pero no ya para paliar síntomas ni para ayudar y sostener al enfermo hasta que la enfermedad se extinga por sí misma, con la muerte de los gérmenes que la han ocasionado ó con la extinción de su virulencia, sino

Digitized by Google

para tomar la ofensiva contra ella, para combatirla en su esencia, para impedirla desarrollarse, y, por tanto, para cortar su curso, para abreviar su marcha, para oponernos á que ejerza su funesta influencia sobre el organismo del enfermo (terapéutica patogénica).

Exactamente lo mismo ocurrirá cuando nos hallamos en el caso de *curar* á un disentérico, á un atacado de peste bubónica, á un sujeto mordido por una víbora, etc., ó cuando nos veamos en el de tratar de impedir el desarrollo del tétanos en un herido cuya lesión sea reconocidamente tetanígena ó, al menos, sospechosa de tetanígena, etc.

En todos estos casos, por el contrario de lo que ocurre en los que anteriormente hemos citado, el médico no se limita á paliar síntomas ni á sostener y ayudar al enfermo, sino que combate directamente á la enfermedad, se propone destruir su causa eficiente é impedir su desarrollo y sus progresos, y para conseguirlo despierta y estimula á las tropas de reserva de su aliado el enfermo (células fagocitarias), á fin de que no se dejen sorprender por la metralla del enemigo (toxinas), de que no sean asesinadas durante su sueño por las huestes invasoras, sino que, por el contrario, bien dispuestas y preparadas, se apresten á combatirle y derrotarle en breve plazo.

Digitized by Google

El médico no se encuentra ya en estos casos impotente contra la enfermedad; se siente poderosamente armado para luchar contra ella, persigue un objeto determinado, sabe que puede derrotar al enemigo, que puede destruirle y desalojarle rápidamente de sus posiciones, que, como la batalla ha de ser corta, su aliado el enfermo ha de sufrir en la misma muchos menos desperfectos que si aquélla se prolongase, y sabe, por último, que no es simple espectador, sino activo y poderoso auxiliar, que el enfermo se cura *por la medicación* y que ni involuntariamente ha de aliarse con la enfermedad contra el enfermo.

No puede el hombre de ciencia abrigar la más pequeña duda acerca de todos estos puntos desde el momento en que, conociendo el curso y la duración de la enfermedad abandonada á sí misma, comprueba que los modifica, que suprime sus períodos, que abrevia su marcha y que su terapéutica es específica y, por tanto, única; desde el momento en que sabe que puede reproducir experimentalmente la misma enfermedad en los animales porque conoce su causa eficiente y que, después de haberla producido artificialmente, puede *curarla* en el animal en que la ha desarrollado con este objeto experimental.

La aspiración terapéutica está cumplida en estos casos. El éxito, al coronar nuestros esfuer-

Digitized by Google

zos, nos autoriza á sustituir la frase clásica y justa hasta ahora de que «*asistimos* á un diftérico, á un disentérico, etc.», por la que es también, desde ahora, bien justa y merecida de que sabemos *curar* la difteria, la disentería, la peste bubónica, etc., por medio de procedimientos perfectamente lógicos, absolutamente ciertos, científicamente estudiados y clínicamente comprobados.

No significa esto, ni mucho menos, que debamos en la actualidad abandonar el cuidado del enfermo diftérico, disentérico, etc., para no ocuparnos más que en combatir su enfermedad. Ninguna exclusión ni contradicción siquiera existe en que continuemos ayudando al enfermo mientras combatimos á su mal, porque atacamos á la *enfermedad en el enfermo* como fieles y poderosos aliados de éste, siempre dispuestos á atender á todas sus necesidades durante la lucha y á restañar sus heridas después de la batalla.

Estas inapreciables ventajas de la terapéutica patogénica de las enfermedades infecciosas cuyo agente productor está bien comprobado, se fundan en hechos positivos é indubitables, cuya exactitud ha de quedar perfectamente probada en los capítulos siguientes, pero se expondría á sufrir terrible desengaño quien dedujese de estas palabras que íbamos á afirmar y á probar

Digitized by Google

acto continuo (único modo positivo de hacer hoy afirmaciones en materias de Medicina) que se ha encontrado la panacea de todas las enfermedades infecciosas.

No es esto cierto aún, desgraciadamente; la realización de este deseo lucha todavía con multitud de dificultades de varias clases, entre las que no es la menor la de no estar aún bien comprobadas la etiología y la patogenia de muchas de ellas y la de no poder, por tanto, reproducirlas experimentalmente. Pero el paso está dado, el camino está abierto, el hecho de la indudable curación de algunas y de la prevención de otras es evidente, y la lógica más estricta y los más restringidos preceptos de la sana crítica permiten generalizar lo que constante y evidentemente ocurre en un hecho constante y evidente á otros hechos que son evidentemente también de idéntica naturaleza y de idéntico proceso.

Si la difteria, enfermedad infecciosa, se cura con el suero antidiftérico porque éste es antídoto de la toxina diftérica; si el tétanos, enfermedad infecciosa, se evita con el suero antitetánico porque éste es antídoto de la toxina tetánica, las demás enfermedades infecciosas deben curarse ó evitarse por medio de los sueros que las antidoten.

La dificultad estriba en encontrar los sueros antidóticos de las diversas infecciones; pero pre-

Digitized by Google

ciso es tener en cuenta que no deben haber sido pequeñas las que ha sido preciso vencer para encontrar los que en la actualidad poseemos, cuando ha costado tantos miles de años de infatigable labor el llegar á su descubrimiento. Esperemos, pues, los necesarios, que no han de ser muchos, dados los medios de investigación que actualmente poseemos, de los que no pudieron disponer nuestros predecesores, y esforcémonos, utilizando estos mismos poderosísimos medios, en conocer claramente la patogenia de dichas enfermedades, en la seguridad de que éste es el camino que ha de conducirnos al conocimiento de su terapéutica.

El deseo de convertir la terapéutica empírica y sintomática en terapéutica patogénica, venía desde muy antiguo constituyendo el anhelo de la ciencia. Bien lo prueba el constante esfuerzo de todos los maestros en el arte de curar por investigar las causas de las enfermedades y su continuada labor por darse cuenta del modo de actuar de las mismas, etc.; pero como estas causas no se encontraban al alcance de sus medios de investigación (á lo menos en lo que se refiere á las enfermedades infecciosas), era aquél un anhelo tan recóndito y tan platónico, que ni siquiera podía llegar á expresarse en forma de aspiración concreta. Pretendíase en abstracto co-

Digitized by Google

nocer las causas de los males, para mejor lograr evitarlos ó curarlos; saber de dónde venía el aire para apartarse de la corriente.

La Microbiología, demostrando la verdadera etiología de las enfermedades infecciosas y haciéndonos asistir á la génesis y desarrollo de las mismas, convirtió el platónico anhelo en aspiración concreta y razonable, y su hija legítima la *Seroterapia inmunizadora* ha realizado con creces la razonable aspiración, en lo que se refiere á algunas infecciones internas y promete realizarlo en las demás, del mismo modo y en igual forma que la habían realizado antes en Cirugía y en Obstetricia sus hermanas mayores la *asepsia* y *antisepsia quirúrgicas* y la *asepsia* y *antisepsia obstétricas*.

Bien apasionado habrá de estar el médico que, en los momentos actuales, no observe la perfecta correlacción, el lógico encadenamiento de todos estos hechos.

La observación y la experiencia, esas dos fuentes de todos los conocimientos médicos, han sido las que han realizado también estos milagros; pero es preciso tener muy en cuenta, en descargo de nuestros predecesores, que existen esenciales diferencias entre la forma en que ellos podían aplicar estos métodos y la forma en que hoy los aplicamos.

Digitized by Google

Estas esenciales diferencias en el procedimiento, debidas á los medios de que actualmente disponemos, han originado la posibilidad de que nosotros recorriésemos en brevísimo espacio de tiempo una extensión de camino que no pudieron franquear nuestros antecesores en muchos siglos, á pesar de que no eran menos inteligentes ni menos aplicados que nosotros.

Estas mismas diferencias explican que hayamos podido convertir su prolongado y platónico anhelo en aspiración realizable primero y en conquista demostrada y demostrable después.

Desde la antigüedad más remota se formaban las ciencias médicas observando y constituyendo la experiencia con gran número de observaciones; pero en épocas anteriores, el observador se veía obligado á esperar que el hecho se produjese para observarlo; observado aquél, tenía que hacer nueva espera hasta que se presentaba otro análogo y lo observaba también, y cuando por este camino largo y penoso había logrado estudiar varios hechos semejantes, tras largos años de trabajo, de análisis, de comparación y de paciencia, tenía ya su experiencia personal acerca del hecho analizado. Sumada esta experiencia con la de otro sabio y la de otro, y la de ciento, aunadas las identidades y descartadas las diferencias circunstanciales de cada hecho y las que pudiéramos llamar particulares de cada

Digitized by Google

observador, llegaba á formarse, andando el tiempo, la experiencia científica ó general y se consideraba hecho experimental el que había sido objeto de tan prolongado estudio y tan interminable labor.

Largo y penoso era el camino y ardua y ruda la tarea, pero no existía otro medio de llegar al fin; se hacían jornadas largas en galera arrastrada por recua, y se contemplaba el paisaje con el estoicismo del que, ansiando llegar, y sabiendo que no puede apresurar la marcha, procura sacar del viaje el más útil y agradable partido.

Penosa y difícil continúa hoy siendo la marcha cuando se trata de muchos de los infinitos problemas que entrañan las ciencias médicas; pero ¡qué diferencia, en cambio, cuando se trata de otros!

¡Qué diferencia cuando se trata del referente á la patogenia de las enfermedades infecciosas! En vez de esperar el hecho para observarlo, traemos hoy el hecho á nosotros, y lo estudiamos cuanto queremos; en vez de aguardar pacientemente á que se produzca otro análogo para compararlo con el anterior, lo reproducimos á voluntad una vez, y ciento, y mil; ya bien observado por nosotros, lo transmitimos á otros ciento, á otros mil observadores, pero de repente, como por encanto; lo observan ellos á su vez cuanto quieren, reproduciéndolo también cuantas veces lo consideran necesario para formar

Digitized by Google

juicio, y cuando éste se ha formado recorre rapidísimamente todas las regiones del mundo en que ha penetrado la civilización.

El hecho observado por primera vez por un investigador de nuestra época, en materia de patogenia de las enfermedades infecciosas, se conoce, en todo el universo, como hecho científicamente experimentado ya, en menos tiempo del que empleaban nuestros predecesores en esperar la presentación de otro hecho análogo, para compararlo con el primero que había fijado su atención.

Consiste esto en que el observador de nuestra época dispone de medios para reproducir el hecho cuantas veces lo cree necesario y aquilatar su observación y formar, por tanto, su experiencia personal acerca del mismo. Formada ésta, posee también rapidísimos medios para transmitirla á centenas de observadores que, á su vez, los tienen también para reproducir nuevamente el hecho, estudiarlo, comprobar sus incidentes y circunstancias y formar, por tanto, la experiencia personal de cada uno de ellos. Cuando los resultados de todas las experiencias individuales son idénticos, se suman todas y queda constituída la experiencia general, la experiencia científica.

El método moderno es el mismo que el antiguo: observar y experimentar. Los procedi-

Digitized by Google

mientos, los medios y el tiempo empleado son los que varían.

Se hacen hoy jornadas cortas en ferrocarril de eléctrica tracción y de vertiginosa marcha; se recorren inmensas distancias en pocas horas, y al estoico contemplar del paisaje para entretener la prisa, ha sustituído el mirar rápido, pero profundo y reflexivo, del que marchando á toda máquina, sabe que llegará pronto y quiere grabar en su imaginación los accidentes del terreno con tal rapidez recorrido. Para lograrlo va provisto de magníficos anteojos de *larga vista* que ensanchan inconmensurablemente el horizonte, que le permiten penetrar en la masa de las montañas, descender á lo profundo de los abismos y distinguir los nacientes microscópicos cultivos.

No es que el observador moderno aventaje al antiguo en facultades intelectuales ni morales. Se trata sencillamente de una cuestión de mecánica. Un hombre provisto de una grúa levanta un peso que no conseguirían mover veinte juntos de igual ó mayor fuerza, desprovistos del aparato. El que actualmente se dedica á la investigación de esta materia posee el punto de apoyo de la palanca que pedía Arquímedes para mover el mundo.

De la adquisición de tan notables medios de progreso vemos resultar, en tan poco tiempo

Digitized by Google

que casi no lo tenemos para escuchar lo que ocurre, el descubrimiento de la *patogenia de las infecciones quirúrgicas y puerperales,* seguido del de la *higiene patogénica* y del de la *terapéutica patogénica* también de las mismas *(asepsia* y *antisepsia quirúrgicas* y *obstétricas).* Pasan unos días y nos refieren el descubrimiento de la *patogenia de muchas infecciones internas* y la sorpresa verificada *in fraganti* del agente productor de las mismas que, convicto y confeso de sus fechorías, se ve obligado á reproducirlas á nuestra voluntad, para que podamos darnos exacta cuenta de su sigiloso modo de introducirse en el organismo y de actuar sobre él y estemos en condiciones de sorprender á otros sus compañeros de profesión en parecidos trabajos. No vueltos aún de nuestro asombro, nos anuncian y nos prueban que esos agentes productores de las infecciones, á los que se había logrado sorprender en su lúgubre tarea, se han prestado á servir de medio de curación de las enfermedades que ellos engendran y desarrollan, creando la *terapéutica patogénica* de las mismas.

El libro publicado ayer que contenía las últimas asombrosas noticias, resulta antiguo hoy, porque el telégrafo nos ha traído otras más asombrosas aún, las que acaso resultarán viejas esta noche si el teléfono nos comunica otras más interesantes todavía. No basta ser todo ojos y

Digitized by Google

todo oídos para enterarse de los hechos que tan rápidamente se suceden. La vida científica es un verdadero vértigo.

Pero este vértigo ha producido ya en Cirugía la supresión del pus (de aquel pus del que decía el gran Nélaton que merecería una estatua de oro el que lograrse librar de él á los cirujanos), de la septicemia, de la gangrena y de la podredumbre de hospital; ha producido la cicatrización por primera intención, con rapidez no soñada por nuestros mayores; la posibilidad de practicar con brillante éxito traumatismos y operaciones en órganos que ellos creían intangibles, y la de curar, en tiempo limitadísimo, heridas antes mortales, permitiendo decir á un gran maestro de nuestra época que hoy no puede considerarse al herido ni al operado ni siquiera como un enfermo.

Véase, pues, si el descubrimiento de la *patogenia* y de la *higiene* y la *terapéutica patogénicas* de las infecciones quirúrgicas ha proporcionado más fe al cirujano y más confianza al que ha de sufrir una operación, que todos los brillantes triunfos tan laboriosamente conseguidos por los eminentes y sapientísimos cirujanos que nos han precedido.

Este vértigo ha producido también un inmenso descenso, por no decir la supresión, de la infección puerperal en las maternidades, verdade-

Digitized by Google

ros focos de muerte, en época aun conocida por nosotros, que convertían la función fisiológica del parto en un semillero de peligros para las madres, produciendo infinidad de huérfanos, que lo eran por el hecho de haber nacido. Este vértigo ha producido la reducción de la mortalidad de las puérperas en las maternidades, que era de 9,3 por 100 hace algunos años, á la ínfima cifra de 0,32 por 100 para la mortalidad total, y á la de 0,18 por 100 para la mortalidad por septicemia. Así lo demuestra la estadística de la clínica del profesor Pinard durante los años de 1894 á 1898.

El descubrimiento de la patogenia y de la *higiene* y la *terapéutica patogénica* de las infecciones puerperales ha sido, pues, bien fructífero en sus aplicaciones á la práctica.

Este vértigo ha producido notabilísima disminución en la morbilidad y en la letalidad de la difteria, de la disentería, de la peste bubónica, del tétanos, etc., y aspira razonablemente á la extinción de estas enfermedades y de otras muchas de su misma índole.

Bien útil ha sido, pues, á la humanidad el descubrimiento de la *patogenia* de ciertas enfermedades infecciosas y de la *terapéutica patogénica* de las mismas.

Pero á pesar del brillante éxito de las adquisiciones realizadas ya por este último descubri-

Digitized by Google

miento, se encuentra muy distante aún de haber llegado al máximum de beneficios que de él pueden esperarse y á cuyo máximum legítimamente se debe aspirar.

Las dificultades que ha habido que vencer para llegar al descubrimiento de la patogenia y de la terapéutica de ciertas infecciones internas y las que aun ha de haber que dominar para darle la debida extensión y llevarle al máximum de provecho, alcanzado ya por la patogenia y la terapéutica patogénica quirúrgica y obstétrica, han sido y han de ser mucho mayores que las vencidas hasta lograr el descubrimiento de éstas y darle la utilidad práctica qus se le ha dado.

No hemos de entrar en el estudio de estas dificultades; pero bastará para que se comprenda su existencia comparar lo que ocurre en las infecciones quirúrgicas y puerperales con lo que sucede en las que originandes de luego enfermedades que son del dominio de la patología interna.

En las infecciones quirúrgicas y puerperales:

1.° Son conocidas, únicas y accesibles al observador, las puertas de entrada del agente infeccioso; al practicarse el estudio de estas infecciones se sabía, ó se suponía al menos, que éste penetraba por la herida voluntaria ó accidentalmente abierta, ó por la superficie colocada en condiciones de dejarle franco el paso, por hallar-

Digitized by Google

se, accidentalmente también, desprovista de su cubierta protectora. Vigilando, pues, cuidadosamente la puerta de entrada, observando con esmero y fina atención lo que ocurría en ella, se pudo, con relativa facilidad, sorprender al asaltante, verle maniobrar en las antesalas, seguirle en su tránsito por el interior de la casa y encontrar luego sus huellas y los destrozos por él ocasionados en los escombros de las que había logrado destruir (patogenia y fisiología patológica).

2.° Los gérmenes infecciosos que suelen aprovechar la apertura de estas puertas para introducirse en el organismo, son poco numerosos y con relativa facilidad se ha llegado á conocerlos y clasificarlos, sin perjuicio de seguir investigando si existen otros y de indagar nuevos datos acerca de la manera de vivir de los ya conocidos (clasificación microbiológica).

3.° Descubierto el enemigo en la puerta de entrada, es posible perseguirle y batirle desde luego, antes de que invada las habitaciones interiores, con lo que sólo las puertas sufren ó pueden sufrir las consecuencias de la lucha (terapéutica patogénica antiséptica local).

En las infecciones creadoras desde luego de enfermedades internas:

1.° Las puertas de entrada son múltiples, no se abren nunca voluntariamente, ni nos es dado

Digitized by Google

saber cuándo las deja abiertas un descuido ó un exceso; además, la mayor parte de ellas (aparatos respiratorio, gastro-intestinal, génito-urinario, etc.) no son accesibles á la mirada del observador, que no puede, por tanto, vigilarlas.

2.° Las clases de gérmenes infecciosos, á los que podríamos llamar *descuideros*, que por ellas penetran aprovechando el descuido ó el exceso, son muy numerosas; algunas de ellas viven habitual y constantemente dentro del organismo, y hasta parecen seres razonables é inofensivos de los que nadie sospecha; otras son aún desconocidas en absoluto, y ocurre con frecuencia que carguen con la culpa del desastre, por haberlos sorprendido dentro de la casa, los que no han tomado en él parte alguna ó los que sólo han sido cómplices, encubridores ó auxiliares del principal culpable.

3.° Nadie puede darse cuenta de la entrada de estos homicidas hasta que denuncian su presencia los gritos de dolor de los órganos atacados por ellos á mansalva, y nos hallamos entonces con la gran dificultad de encontrar armas con que poder exterminar á los invasores sin exponernos á destruir á la vez el organismo por ellos atacado, de lanzar agua para extinguir el fuego sin correr el riesgo de inundar la casa.

Resulta, pues, evidente el rudo trabajo que los investigadores han tenido que emplear para

Digitized by Google

el descubrimiento de la patogenia y de la terapéutica patogénica de las infecciones internas en las que han logrado descubrirlas, y la tremenda labor que ha de poner aún á prueba su paciencia antes de que lleguen á conseguir el mismo resultado en otras muchas ó en todas ellas.

El día en que esto ocurra, la terapéutica patogénica de las enfermedades infecciosas será la terapéutica única, será la terapéutica matemática de las mismas, sin que esto quiera decir qué haya de ser, en todos los casos, la terapéutica matemáticamente curativa de todos los enfermos.

Será la terapéutica matemática de dichas enfermedades, porque podremos afirmar que tal cantidad de agente patógeno ó de sus productos tóxicos, obrando sobre tal organismo cuya célula esté en condiciones de reacción, queda neutralizada en el mismo organismo por tal cantidad de medicamento. No será la terapéutica matemáticamente curativa de todos los enfermos, porque se tropezará probablemente siempre con la dificultad del desconocimiento del factor cantidad de agente ó de su producto, y del factor organismo é integridad orgánica y funcional del mismo, y con la no menor de que desconoceremos también si concurren ó no otros factores que puedan alterar el resultado de la operación.

Pero aunque no sea la terapéutica matemáticamente curativa de todos los enfermos, será la

Digitized by Google

terapéutica curativa de la inmensa mayoría de ellos.

Este gratísimo resultado, este brillantísimo éxito de la Medicina no podrá menos de halagar profundamente á los que nos dedicamos á su estudio y ejercicio, como nos han halagado los anteriores, sin que pueda venir á entibiar nuestro gozo la idea del perjuicio, que podría suponerse, que había de sufrir la clase médica con la vulgarización de una terapéutica curativa, aplicable á gran número de enfermedades.

Difícil será que la Terapéutica se vulgarice más de lo que hoy creen que lo está las personas ajenas á la ciencia. ¡Pues qué! ¿queda alguien, aun entre los muchísimos que no saben leer ni escribir, que no se crea apto para desautorizar al médico, para enmendar sus recetas, para dar su opinión acerca de los procedimientos que deben emplearse en el tratamiento del amigo, del pariente ó del conocido enfermo? ¿Queda alguien que no recete á los demás?

El vulgo, sumamente pretencioso cuando de enfermos ajenos se trata, cree haber aprendido en sus conversaciones con médicos ó en lo que á éstos ha oído durante su asistencia á enfermos de su intimidad, todo lo que al médico le ha costado tantos años de estudio y de desvelo el aprender; pero haciéndose más modesto cuando es su

Digitized by Google

persona ó la de sus deudos la que sufre, desconfía de su ciencia y solicita los consejos del médico, acaso los del mismo á quien poco tiempo antes quería enmendar la plana: sumamente caritativo con los enfermos que le son indiferentes, les prodiga gratuitamente recetas y consejos, de cuyo valor no debe estar muy seguro cuando no los utiliza para sí ni su familia, si llegan á encontrarse en parecido caso.

Lo mismo ocurriría si la terapéutica de las enfermedades infecciosas llegase á hacerse específica y única para cada una de ellas. Todo el mundo sabría el nombre, pero el nombre nada más, del medicamento útil en cada enfermedad; sólo el médico sabría diagnosticar clínica y bacteriológicamente la dolencia; sólo el médico sabría discernir el momento oportuno para la aplicación del remedio y las repeticiones de las dosis; sólo el médico sabría la cantidad de medicamento que convendría aplicar en cada caso; sólo el médico sabría *asistir* al enfermo y llenar las indicaciones que el enfermo mismo, las circunstancias especiales del caso ó las complicaciones de la enfermedad fueran presentando; sólo el médico sabría conocer la enfermedad y combatirla y ayudar al mismo tiempo al enfermo.

Convencidos, como lo estamos todos por experiencia propia, de lo difícil y penosa que es la adquisición de conocimientos en materias de

Digitized by Google

Medicina, no podemos temer que ésta se convierta de pronto en ciencia revelada y al alcance de cualquiera charlatán pretencioso.

Entre los grandes problemas que presenta la investigación de la patogenia y de la terapéutica patogénica de las infecciones internas señalábamos el que resulta de la dificultad de encontrar un arma útil para exterminar al agente directo de la enfermedad, que reuna además la circunstancia de ser inofensiva para el organismo que sufre la acción de aquél. Á resolver esta dificultad ha venido la *Seroterapia inmunizadora,* reciente eslabón de la interminable cadena de beneficios que la Medicina y la humanidad deben á la Microbiología.

En tiempos bastantes remotos empleaban ya *instintivamente* nuestros predecesores procedimientos de seroterapia en el tratamiento de varias enfermedades crónicas. No eran otra cosa las transfusiones practicadas con objeto de curar la epilepsia, las vesanias, etc.

Pero el carácter científico de la seroterapia, y particularmente de la seroterapia inmunizadora, procede de bien reciente fecha. El año de 1884 dió Grohmann á conocer el hecho de que puede conseguirse atenuar el virus carbuncoso por medio de la sangre de un animal sano, hecho confirmado luego por otros observadores.

Digitized by Google

Maurice Reignaud, con sus experimentos sobre la sangre de las terneras inoculadas de cow-pox; Bernheim, Strauss y otros, con sus múltiples trabajos, y posteriormente Richet y Héricourt, con sus estudios de *hemoterapia,* ó sea de la acción de la sangre en substancia, y Bouchard, insistiendo en el hecho demostrado antes por Buchner, de que el suero goza de la misma propiedad de atenuar los virus de que goza la sangre, y haciendo resaltar las ventajas que tiene éste sobre aquélla, establecieron la verdadera orientación científica de la seroterapia inmunizadora, que entró en su pleno desarrollo y adquirió la grandísima importancia que hoy tiene con los trabajos de Behring y Kitasato acerca del tétanos y la difteria, y los de Roux, Yersin, Tizzoni y Cattani, Buchner, Vaillard, Metchnikoff y tantos otros acerca de la patogenia de estas y otras infecciones y de su terapéutica patogénica por medio de la seroterapia.

Es la *Seroterapia* un método terapéutico cuya materia médica no cuenta con otros agentes que los sueros naturales ó artificiales ó los naturales científicamente preparados, con un fin preconcebido.

En efecto; el suero extraído directamente de la sangre fisiológica del hombre ó del animal

Digitized by Google

por medio de la sangría (suero natural ó *normal*) no debe confundirse con los que artificialmente se fabrican, imitando la composición química de aquél (*sueros artificiales*), y ni éste ni el natural pueden compararse, desde el punto de vista terapéutico, con el suero que se toma del hombre enfermo ó convaleciente ó de un animal espontánea ó experimentalmente enfermo. Este último está dotado de cualidades especiales, por más que nada nuevo descubran en él la Química ni el microscopio. Este suero, introducido en otro organismo, produce en él privilegios semejantes á los que la enfermedad, espontánea ó provocada, había determinado en el organismo de que se tomó; es decir, que el nuevo organismo que recibe este suero queda, por el hecho de recibirlo y de impregnarse de él, en estado de inmunización, de atenuación, de curación ó de defensa contra la enfermedad espontánea ó experimentalmente provocada de que se hallaba afectado el organismo que suministró el suero (*sueros inmunizadores*).

Todos estos sueros son agentes de la *Serotera-pia;* pero los que la han impreso carácter, los que han realizado las aspiraciones de la terapéutica patogénica de las enfermedades infecciosas, son los sueros inmunizadores.

Ellos constituirán, por tanto, el principal objetivo de este libro, sin perjuicio de dedicar un

Digitized by Google

capítulo al suero natural y los sueros artificiales, cuyas virtudes tónicas, mecánicas, dinamogénicas y fagocitarias los convierten en poderosos agentes terapéuticos, en gran número de graves enfermedades.

Los sueros inmunizadores no presentan ningún carácter químico ni microscópico que sirva para distinguirlos unos de otros, ni tampoco del suero natural, y sólo se diferencian entre sí y de este último por la forma de prepararlos y por el objeto á que se los destina. Si ya preparados y guardados se desconociese su procedencia, ni su análisis químico ni su análisis microscópico nos permitirían saber la clase de suero que encerraba el frasco. No habría más medio de catalogarlo de nuevo que el de proceder al estudio de su reacción biológica.

Tampoco existe otro medio de reconocer las diversas toxinas que algunos de dichos sueros tienen la virtud de destruir ó antidotar.

Si se ignorase su procedencia, sólo la reacción biológica podría decirnos de qué toxina se trata.

La reacción biológica de las toxinas se practica inoculando á un animal de los considerados no refractarios á la toxina, que se supone ser la que se analiza, una cantidad dada de la misma por kilogramo de peso del animal y observando los efectos de la inoculación, que no serán otros que la producción de la enfermedad, cuyo agen-

Digitized by Google

te productor es la toxina inoculada ó el microbio productor de la toxina.

La toxina tetánica producirá el tétanos; la diftérica, las manifestaciones paralíticas de la difteria, etc.

Aunque de algunas culturas de microbios, generalmente impuras, se han extraído alcaloides mejor ó peor clasificados, como extrajo Brieger la *tetanina,* la *espasmotoxina* y la *tetanotoxina* de culturas impuras del bacilo de Nicolaïer, es lo cierto que estos alcaloides no han podido ser aislados por otros observadores, al operar con culturas puras del mismo microbio, y que tampoco existe otro medio de reconocer estos mismos alcaloides que el de proceder á su reacción biológica.

La reacción biológica de los sueros se practica inyectándolos en cantidad determinada al animal objeto de la experiencia, al que se habrá inoculado antes, ó se inoculará poco después, la toxina cuyo antídoto se supone que sea el suero que se analiza. Si el suero es el antídoto de la toxina, la reacción se verificará y el animal no sufrirá los efectos de la toxina ó los sufrirá atenuados; en el caso contrario, el animal morirá ó enfermará (según la cantidad de toxina inoculada), lo mismo que moriría ó enfermaría si no se le hubiese inyectado el suero.

Algo bastante parecido ocurre con otros ve-

Digitized by Google

nenos de origen animal, aunque no microbiano, cuales son las ptomainas y leucomainas.

El afán constante de la Taxonomía científica ha consistido siempre en la investigación de caracteres diferenciales para establecer con más ó menos artificio el orden asequible de toda exploración y conocimiento científico; pero en casi todas las cuestiones se ha llegado á una zona más ó menos extensa, que pudiéramos llamar de continuidad, dentro de la cual no han podido implantarse limitaciones, siquiera de relativo carácter diferencial.

Se ha pretendido, por ejemplo, una diferenciación absoluta entre la animalidad y la vida vegetal; y todos los esfuerzos resultan estériles cuando tropezamos con la identidad de órganos, funciones y principios elaborados en ambos reinos: en uno y otro encontramos compuestos binarios, ternarios, cuaternarios y albuminoides de caracteres comunes. Si prescindimos del rango ó jerarquía de organización en los seres superiores, no hay manera de diferenciar un animal de una planta, por lo menos para limitar el ser en una zona bien determinada. Inicióse más tarde un efímero paréntesis que podía ofrecernos un gran carácter de diferenciación: la existencia de los alcaloides se consideraba del dominio exclusivo de los vegetales; pero, ¡cuán pronto ha desapa-

Digitized by Google

recido esa nueva fase de diferenciación! En el reino animal se elaboran también alcaloides tan tóxicos y tetánicos, como los procedentes del gran mundo vegetal: en este caso figuran las ptomainas ó leucomainas.

La gloria de este descubrimiento se debe en primer término al químico italiano Francisco Selmi. Entre el año 1870 y el 71, practicando este químico algunas investigaciones toxicológicas por el procedimiento de Stas y Otto, consiguió separar de las vísceras humanas diferentes principios básicos de naturaleza alcaloidea, que no pudo indentificar con ninguno de los conocidos en el reino vegetal; pero presentados sus trabajos analíticos á principios del año 1872 en la Academia de Bologna, llamaron extraordinariamente la atención y repercutieron de la misma manera en todos los ámbitos del mundo científico.

En el año 1874, Selmi y Casali, orientados ya por las primeras investigaciones, prosiguieron sus estudios analíticos sobre cadáveres exhumados en completo estado de putrefacción, y pudieron confirmar los primeros resultados obtenidos.

En el mismo año ocurrió el caso de analizar las vísceras del general Gibbone, y el perito encargado del análisis encontró la *delfinina;* pero Selmi demostró que no era sino una *ptomaina.*

Digitized by Google

Poco tiempo después ocurrió el proceso de Sanzogno de Cremona, en el cual los peritos del análisis declararon haber encontrado la morfina: Selmi demostró nuevamente que se trataba de una ptomaina. Por último, otro caso análogo de toxicología suscitó una vehemente discusión entre los profesores Ciotto y Selmi, de la cual resultó vencedor este último, demostrando el error con que se apreciaba la naturaleza alcaloidea de una ptomaina que había sido considerada como estricnina.

Los estudios de Selmi sedujeron á gran número de los más notables químicos, como Nencki, Guareschi, Mosso, Brieger, Gautier y Etard, que desde esa etapa prosiguieron con prolija laboriosidad el camino iniciado por Selmi tras el descubrimiento de los alcaloides animales.

De los resultados obtenidos hasta el presente domina una verdadera comunidad de pareceres en cuanto á la función de estos alcaloides ó bases. Selmi les dió el nombre de *ptomainas* (πτῶμα = cadáver); Gautier las denomina *leucomainas* (λέυχωμα = clara de huevo), cuando proceden de organismos vivos. Brieger dedica el nombre de *ptomainas* á las bases no *venenosas*, y el de *toxinas* á las *bases venenosas* que proceden siempre de tejidos animales.

La constitución de las ptomainas varía bas-

Digitized by Google

tante: unas son aminas grasas y aromáticas, diaminas é hidraminas; otras son guanidinas, ácidos amidados, bases pirídicas é hidropirídicas; otras, en fin, son de constitución desconocida aún.

En el siguiente cuadro exponemos las más conocidas:

Digitized by Google

ESPECIES	FÓRMULA	PROPIEDADES TÓXICAS	ORIGEN
Metilamina	CH^5N	No venenosa	Salmueras de arenques.
Dimetilamina	C^2H^7N	Idem	De salmueras y gelatinas putrefactas.
Trimetilamina	C^3H^9N	Idem	Idem.
Etilamina	C^2H^7N	Idem	Levadura en putrefacción.
Dietilamina	$C^4H^{11}N$	Idem	Salchichas en descomposición.
Trietilamina	$C^6H^{15}N$	Idem	Bacalao descompuesto.
Propilamina	C^3H^9N	Idem	Gelatina en descomposición.
Butilamina	$C^4H^{11}N$	Venenosa	Aceite de hígado de bacalao.
Tetanotoxina	$C^5H^{11}N$ (?)	Idem	Del tétano.
Isoamilamina	$C^5H^{12}N$	Idem	Levadura de cerveza putrefacta.
Hexilamina	$C^6H^{15}N$	Idem	Idem.
Dihidrolutidina	$C^7H^{11}N$	Idem	Aceite de hígado de bacalao.
α-Feniletilamina	$C^8H^{11}N$	Idem	Gelatina con páncreas.
Base pirídica	$C^8H^{11}N$	Idem	Moluscos putrefactos.
Hidrocolidina	$C^8H^{13}N$	Idem	Escombro putrefacto.
Parvolina	$C^9H^{15}N$	———	———
Coridina (?)	$C^{10}H^{15}N$	Venenosa	Fibrina en putrefacción.
Base pirídica	$C^{10}H^{15}N$	Idem	Moluscos putrefactos.
Hidrocorideína (?)	$C^{10}H^{17}N$	Idem	Cultivo del *Bacter Allii*.
Etilidendiamina	$C^2H^8N^2$	Idem	Pescado en putrefacción.
Trimetilendiamina	$C^3H^8N^2$	Idem	Bacteria del cólera.
Putrescina	$C^4H^8N^2$	Idem poco	Carne putrefacta.
Cadaverina	$C^5H^{14}N^2$	Venenosa	Idem.
Neuridina	$C^5H^{14}N^2$	No venenosa	Cadáveres humanos.

Digitized by Google

Saprina	$C^{5}H^{14}N^{2}$	No venenosa	Carnes putrefactas.
Susotoxina	$C^{19}H^{26}N^{2}$ (?)	Venenosa	Cabeza de cerdo.
Sucolotoxina	$C^{14}H^{32}N^{2}$	Idem	Idem.
Metilguanidina	$C^{2}H^{7}N^{3}$	Idem	Carne de caballo podrida.
Morruína	$C^{10}H^{27}N^{5}$	Diurética	Aceite de hígado de bacalao.
Escombrina	$C^{17}H^{38}N^{4}$	———	Escombro putrefacto.
Aselina	$C^{25}H^{32}N^{4}$	Venenosa	Aceite de hígado de bacalao.
Neurina	$C^{5}H^{13}NO$	Idem	Carne putrefacta.
Midina	$C^{6}H^{11}NO$	No venenosa	Cadáveres putrefactos.
Ácido δ amidovalérico	$C^{5}H^{11}N^{2}O$	Idem	Albúmina putrefacta.
Colina	$C^{5}H^{15}NO^{2}$	Venenosa	Carnes putrefactas.
Midatoxina	$C^{6}H^{13}NO^{2}$	Idem	Carne de caballo putrefacta.
Mitilotoxina	$C^{6}H^{15}NO^{2}$	Idem	Mytilus edulis.
Gadinina	$C^{7}H^{17}NO^{2}$	Idem	Pescado putrefacto.
Tifotoxina	$C^{7}H^{17}NO^{2}$	Idem	Tifus.
Piocianina	$C^{14}H^{14}NO^{2}$	Idem	En el pus.
Betaína	$C^{5}H^{13}NO^{3}$	Idem	Pesca putrefacta.
Muscarina	$C^{5}H^{15}NO^{3}$	Idem	Idem.
Ácido morruico	$C^{9}H^{13}NO^{3}$	Idem	Aceite de hígado de bacalao.
Erisipelina	$C^{11}H^{15}NO^{3}$	Idem	En la erisipela.
Tetanina	$C^{13}H^{30}N^{2}O^{4}$	Idem	Tétano.
Glicociamidina	$C^{3}H^{15}N^{3}O$	Idem	Sarampión.
Propilglicocianina	$C^{6}H^{13}N^{2}O^{2}$	Idem	Angina tonsilar.
Cistina	$C^{6}H^{12}N^{2}SO^{4}$	———	Cistinuria.
Tirotoxicon	———	Venenosa	Queso podrido.
Midaleína	———	Idem	Cadáveres putrefactos.
Espasmotoxina	———	Idem	Tétano.
Peptotoxina	———	Idem	Peptonas.
Flogosina	———	Idem	Staphilococcus aureus.

Digitized by Google

Es muy esencial é importante para el médico el conocimiento de las ptomainas y leucomainas: por lo mismo, no debe olvidar que esos alcaloides se elaboran y desenvuelven tanto en el organismo vivo como en el cadáver, y que poseen la propiedad de combinarse con los ácidos, formando sales cristalizables. Espontáneamente suelen exhalar mal olor, pero en presencia de los ácidos desenvuelven olores agradables, de azahar, almizcle, espino blanco, etc.

Pouchet, Gautier y Etard han confirmado la existencia de pequeñas cantidades de leucomainas y toxinas en varios tejidos de nuestra economía (sangre, bilis, jugo muscular, etc.), como la *equidnina* de la víbora en la sangre de algunos reptiles y aun de la anguila.

Es muy difícil ó casi imposible actualmente diferenciar las ptomainas de los alcaloides ordinarios, como no sea por su acción fisiológica. Estos experimentos se realizan en la rana y en algunos mamíferos inferiores.

Por último, los ioduros dobles de mercurio y potasio, de cadmio y potasio producen con las ptomainas precipitados blanco-amarillentos. El ioduro potásico iodurado y el ioduro doble de bismuto y potasio originan precipitados pardos. El ácido pícrico, el fosfomolibdato amónico ó sódico y el tanino ocasionan también precipitados abundantes. El ferricianuro potásico en con-

Digitized by Google

tacto del cloruro férrico, produce con las ptomainas un depósito de azul de Prusia; pero téngase en cuenta que se obtiene idéntico resultado con varios alcaloides vegetales, como la morfina, apomorfina, veratrina, hiosciamina, etc., lo cual nos da ya una idea de la comunidad de caracteres entre los alcaloides de uno y otro reino.

La preparación de los diversos sueros inmunizadores por medio de culturas vivas para preparar algunos y de toxinas sin bacilos ó culturas muertas para obtener otros, nos obliga á recordar las dos diferentes maneras de producirse las enfermedades infecciosas, de las que nace su división en toxémicas y septicémicas.

En las infecciones toxémicas el microbio ó bacilo que las ocasiona no constituye por sí mismo la enfermedad, sino que queda limitado á las inmediaciones del foco de inoculación por donde ha penetrado (tétanos, difteria, etc.), sin que pueda encontrársele en ninguna víscera ni en la sangre; de tal modo, que quedando el bacilo localizado en el sitio de la infección, y encontrándose, sin embargo, afectado todo el organismo, bien puede asegurarse que el bacilo obra sobre éste por medio de sus toxinas; en tales casos, la infección es bien poca cosa si se la compara con la intoxicación difusa que la sigue. El microbio tiene, pues, escasa importancia por sí mismo en

Digitized by Google

las infecciones de esta especie, pero la tiene grandísima por su facultad de elaborar toxinas.

Por el contrario, en las enfermedades septicémicas (fiebres puerperal y tifoidea, estreptoccocias varias, estafiloccocia, etc.) el microbio lo es todo, se encuentra en todas partes y constituye por sí mismo toda la enfermedad, sin perjuicio de que sus toxinas agraven la misma.

De estas dos formas patogenéticas nacen las dos formas terapéuticas: antidótica ó antitoxémica y antiséptica ó microbicida.

Los sueros inmunizadores pueden, pues, dividirse en antitoxémicos y antisepticémicos ó microbicidas por razón de su objeto y de su forma de preparación.

Para preparar los antidóticos ó antitoxémicos se inyectan á los animales, de los que luego ha de tomarse el suero, dosis progresivamente crecientes del *veneno morboso, de la toxina,* después de haber separado de ella el microbio que la produce; y para obtener los sueros antisepticémicos ó microbicidas, se vacuna á los animales que han de proporcionarlos con culturas vivas del microbio cuya acción se trata de combatir.

Las teorías que se han inventado para explicar la inmunidad natural que ciertas especies de animales disfrutan contra determinados gér-

Digitized by Google

menes y contra los productos de los mismos y la inmunidad que artificialmente se produce por medio de los sueros ó la que se adquiere por haber sufrido antes la misma enfermedad, son varias.

Desechada la de Pasteur y Klebs, que creían que la defensa del organismo contra los agentes patógenos consiste en suprimir ó dificultar la formación de ciertos principios constitutivos de aquél, que, según dichos sabios, son los que los microbios utilizan para su desarrollo y nutrición, y la de Chauveau, que suponía que las bacterias normales del organismo segregan principios que se oponen al desarrollo de los microbios procedentes del exterior, se acude hoy para la explicación de estos hechos á la teoría celular ó *fagocitaria,* á la humoral y á la mixta ó humoro-celular.

Admite la primera la existencia de células especiales, encargadas de absorber y destruir los microorganismos por digestión intracelular, á las que llama células fagocitarias ó *fagocitos,* de las que unas son polinucleares y otras mononucleares y de diversa forma, desempeñando el principal papel los leucocitos de la linfa y de la sangre. Á las polinucleares las denomina *micrófagos* y á las mononucleares *macrófagos.* Unas y otras obran en virtud de una propiedad especial de que están dotadas, á cuya fuerza ó propiedad

Digitized by Google

denominó Pfeiffer quimiotaxia, y que es positiva cuando los microbios, al penetrar en el organismo, atraen á los leucocitos, que absorben á aquéllos, los engloban y acaban por hacerlos desaparecer por digestión intracelular, y negativa cuando los leucocitos no engloban á los microbios y no hay, por tanto, lucha. Ocurre á veces que la quimiotaxia es positiva para cierto número de microbios, á los que engloban y digieren los leucocitos, y es negativa para otros individuos de la misma especie y aun de la misma cultura, los cuales, no siendo absorbidos ni englobados, quedan libres y se reproducen bien pronto.

Estos microbios, para los que es negativa la quimiotaxia de los leucocitos, presentan la particularidad de encontrárselos rodeados de una aureola que no poseían en la cultura que se inyectó, y cuya aureola rodea también á los nuevos individuos, á los que dan origen, según resulta de los experimentos de Bordet en sus estudios acerca de la infección estreptocóccica peritoneal de los conejillos de Indias.

Á mayor quimiotaxia positiva de la célula fagocitaria corresponde, por tanto, mayor resistencia á la infección, y la acción benéfica de los sueros es debida, según esta teoría, á la actividad y multiplicación que imprimen á los fagocitos, por el estímulo que producen en su quimiotaxia positiva.

Digitized by Google

Metchnikoff, autor de esta teoría, la funda en multitud de hechos observados por él y perfectamente comprobados después por muchos investigadores, entre los cuales es bien convincente el examen de las preparaciones de exudado peritoneal ó de cualquier otro tejido previamente infectado en el que se observan multitud de microbios englobados por los leucocitos poli y mononucleares.

Más difícil resulta, según el mismo Metchnikoff, resolver la cuestión referente al modo de actuar el organismo sobre las toxinas, dada la imposibilidad de comprobar directamente la existencia de toxinas bacterianas en los tejidos y las células. Si bien está demostrado por los estudios experimentales de Behring y Kitasato que ciertas toxinas microbianas introducidas en el organismo de los mamíferos determinan la producción en él de antitoxinas que se encuentran principalmente en la sangre, se desconoce aún el mecanismo de la preparación de estas antitoxinas por el organismo animal y las leyes que rigen su producción.

En averiguación de estas incógnitas emprendió Metchnikoff, valiéndose de la toxina tetánica para los que se refieren á los animales, una larga serie de estudios, de los que resulta que ciertos microbios destruyen las toxinas de otros, pero no producen antitoxinas; que los animales

Digitized by Google

invertebrados, en los que la reacción fagocitaria contra los microbios es muy manifiesta, son también incapaces de producir antitoxinas; que los saurios de sangre fría son los primeros de la escala que acusan una función antitóxica innegable; que en los saurios de sangre caliente se produce la antitoxina en la misma sangre, en tanto que los demás órganos (excepción hecha de las glándulas genitales, cuyo poder antitóxico opina que es también de origen sanguíneo) permanecen ajenos á la localización de la toxina y de la antitoxina, y que la inmunidad natural no depende del poder antitóxico.

No presentando la toxina ni la antitoxina ningún carácter físico ni químico que las distinga, y no siendo posible encontrarlas en el cuerpo de los animales, sólo puede comprobarse que ciertos microbios destruyen algunas toxinas porque éstas dejan de producir sus mortíferos efectos si se inyectan á un animal después de haber permanecido en ellas los referidos microorganismos; que á pesar de haber destruído la toxina, no han creado antitoxinas en que el caldo tóxico en que han permanecido los microbios que han destruído la toxina ó el suero de los animales en cuyo organismos ha sido también destruída, no preservan á otros animales contra las dosis normalmente mortales de toxina; y que, además de destruir la toxina, crean

Digitized by Google

antitoxinas en que su suero preserva á otros animales contra las dosis normalmente mortales de toxina, ó atenúa por lo menos la acción del veneno sobre su organismo.

De otra larga serie de estudios y experimentos resulta, según el mismo Metchnikoff, que las células fagocitarias que engloban, absorben y hacen desaparecer por digestión intracelular los microbios vivos con las toxinas que ellos elaboran, absorben y digieren asimismo la toxina tetánica cuando ésta se halla fija sobre materia cerebral, puesto que ha demostrado la existencia de dicha materia cerebral en el interior de los macrófagos contenidos en el líquido peritoneal extraído de conejillos de Indias, á los que había inyectado previamente en el peritoneo una mezcla de toxina y materia cerebral, y es bien lógico suponer que al absorber la materia cerebral absorbieran la toxina que con ella iba mezclada. Habla también en favor de esta lógica suposición el hecho de que, en los animales objeto de la experiencia, no se manifiesten los efectos de la toxina, como ocurriría si quedase ésta libre al ser absorbida, como lo es por los macrófagos, la totalidad de la materia cerebral.

El experimento demostrativo de este hecho, fundado en el descubrimiento de Wassermann y Takaki, de la inactividad de la toxina tetánica cuando se inyecta mezclada con substancia ce-

Digitized by Google

rebral, no puede ser más ingenioso ni más sugestivo.

Esta acción de los macrófagos sobre la toxina tetánica, probada en estos casos concretos, será probablemente, según Metchnikoff, la manifestación de una ley general. A suponerlo así autorizan el experimento mismo; la constante hiperleucocitosis que se observa después de la inyección de toxinas en dosis no mortales ó no rápidamente mortales; el hecho, también probado, de la absorción por los fagocitos de las sales de hierro inyectadas en el organismo; el de la facilidad con que se logra habituar á los animales de laboratorio á absorber dosis mortales de arsénico, y los experimentos realizados en dichos animales por el propio Metchnikoff y por Besredka, de los que resulta que, en tanto que las dosis mortales de arsénico producen en los animales no inmunizados contra dicho veneno una hipoleucocitosis variable y progresiva, provocan en los habituados una intensa hiperleucocitosis en la que los polinucleares desempeñan el principal papel.

Transcribimos íntegros los últimos párrafos de la comunicación dirigida por Metchnikoff al Congreso Internacional de Higiene de Madrid, en la que resume estas últimas investigaciones:

«Parece más probable cada día que los fagocitos, esos elementos que mejor han conservado

Digitized by Google

el tipo ancestral, amoebio, son las células menos sensibles á la acción tóxica de los venenos. Gracias á esta particularidad pueden cargarse, impunemente para ellos mismos, de grandes cantidades de substancias tóxicas que, absorbidas por ellos, no llegan á otros elementos mucho más sensibles á su acción, como las células nerviosas, por ejemplo.

»Es sumamente probable que las toxinas sufran una modificación química, una especie de digestión en el interior de los fagocitos. Desgraciadamente, la cuestión es demasiado delicada para ser resuelta en poco tiempo, y ésta es la causa de que, por el momento, sea preciso conformarse con hipótesis que pueden servir para facilitar la solución experimental del problema planteado.

»M. Portier ha demostrado recientemente que los leucocitos vivos encierran fermentos oxidantes que se escapan y difunden fácilmente después de la muerte de estas células. Esta circunstancia aumenta la probabilidad de que las toxinas bacterianas absorbidas por los fagocitos, sufran en el interior de ellos la acción de esas substancias oxidantes. Ahora bien: es un hecho, desde hace mucho tiempo probado, que el oxígeno debilita rápidamente y aun destruye las toxinas bacterianas. Guiados por él, MM. Roux y Metchnikoff (E.) han concebido, hace más de

Digitized by Google

un año, un plan de investigaciones acerca de la acción de las substancias oxidantes sobre las toxinas, cuyo plan está en vías de ejecución.

»El conjunto de los datos que acabo de resumir permite establecer que los fagocitos desempeñan un papel muy importante, no solamente *vis-à-vis* de los microbios, sino también en la defensa del organismo contra los venenos. Por otra parte, los hechos reunidos en esta comunicación pueden servir de argumento en favor de la tesis que sustenta que los fagocitos pueden cumplir su función antimicrobiana, sin que los productos tóxicos de los microbios patógenos hayan sufrido una destrucción previa é independiente de la acción de las células fagocitarias.»

De modo que, según la teoría celular ó fagocitaria, la *inmunidad,* ó sea la resistencia *natural* ó *congénita* á la enfermedad, ó la resistencia adquirida por haber sufrido anteriormente el mismo mal ó por la introducción metódica en el organismo que se trata de inmunizar del principio activo de la infección que se desea combatir, y la curación de las enfermedades infecciosas, dependen de la energía y de la actividad de los fagocitos para verificar la digestión intracelular de los microbios patógenos y de sus productos, y los sueros inmunizadores obran estimulando esta actividad fagocitaria y aumen-

Digitized by Google

tando el número de dichas células que han de entrar en batalla.

La teoría *humoral* representada por Buchner, de Munich, y en la que el partido intransigente estuvo acaudillado al principio por los profesores Emmerich y Tsuboï, se fundó en el hecho de que la sangre de los animales tiene la propiedad de atenuar la virulencia de las bacterias patógenas y de disminuir el número de las mismas, y en el de que ese poder bactericida de la sangre lo posee asimismo el suero sanguíneo, como también otros líquidos y aun otros tejidos del organismo.

Estos hechos están demostrados por los experimentos de Grohmann, Fodor, Hügge, Roger y Charrin, Buchner, Roux, Bhering y Kitasato, y otros muchos expérimentadores.

Buchner consideró la propiedad bactericida del suero como una manifestación vital, en tanto que Emmerich y Tsuboï no veían en ella más que una reacción química, y explicaban la pérdida del poder bactericida del suero cuando éste se calienta á 55°, diciendo que, á esta temperatura, la molécula compleja de la serina se disgrega, perdiendo su elemento alcalino, que, puesto en libertad, se combina con el ácido libre existente en el suero, de lo que resulta la imposibilidad de que el suero recupere sus propiedades

Digitized by Google

bactericidas cuando ha vuelto á su temperatura normal, porque su composición química ha cambiado. Pretenden Emmerich y Tsuboï que la prueba de la certeza de su hipótesis se encuentra en el hecho de que el suero calentado y desprovisto, por consiguiente, de su poder bactericida, recobra este poder si se le trata por una solución alcalina.

Buchner, después de haber estudiado este fenómeno, no se mostró conforme con las conclusiones de sus colegas é insistió en sus propias ideas.

Partiendo de ellas y de los hechos probados á que antes nos hemos referido, constituyó Buchner su teoría de la inmunidad, que tuvo por base la acción bactericida de los humores, y, según la cual, esta propiedad bactericida del suero sanguíneo es debida á una reacción vital y reside en el suero mismo, y no en una acción directa de los elementos celulares de la sangre, como afirma la teoría fagocitaria.

Como consecuencia de su teoría, opinó Buchner que debe establecerse la distinción entre la inmunidad natural y la inmunidad artificial, distinción fundada en la diferente naturaleza de los agentes que producen la una y la otra. Llamó *alexinas* á las substancias que confieren al suero natural sus propiedades microbicidas, y *antitoxinas* á las que producen la inmunidad artifi-

Digitized by Google

cial ó la adquirida por haber sufrido anteriormente la enfermedad; y tanto él como los partidarios de su teoría, atribuyeron á la propiedad bactericida de la sangre un papel esencial en la inmunidad, y creyeron que esta propiedad pertenece al suero y, por tanto, al plasma de la sangre en circulación.

Posteriormente, los trabajos de Denis, partidario entusiasta de Buchner y de la teoría humoral, le demostraron que si se separan de la sangre sus glóbulos blancos, y nada más que estos glóbulos, y se compara luego el poder bactericida de la sangre completa con el de la sangre desprovista de sus leucocitos, se observa que á la vez que, por filtración, se van quitando á la sangre sus glóbulos blancos, se la va privando de gran parte de su poder bactericida. Resulta, pues, que el poder bactericida reside, en gran parte al menos, en los glóbulos blancos, y buena prueba es de ello otro de los experimentos del mismo Denis, que consiste en devolver á la sangre, desprovista de sus leucocitos y de su poder bactericida, sus glóbulos blancos. Al hacerlo así, se la devuelve á la vez su poder bactericida.

Denis reconoce, por tanto, actualmente que los elementos celulares de la sangre contienen substancias bactericidas, si bien continúa creyendo que la propiedad bactericida no reside exclusivamente en dichos elementos celulares, y

Digitized by Google

que el suero puede también poseer en sí mismo esta propiedad.

Lo que realmente parece ocurrir, y éste es un hecho admitido por Metchnikoff y por los partidarios de la teoría celular, es que la destrucción de los leucocitos y la disolución en el suero del contenido soluble de éstos comunican á aquél su poder bactericida.

Buchner ha aceptado al fin, después de comprobarlas en experimentos practicados por él mismo, las conclusiones de Denis, y hoy día la teoría humoral reconoce, lo mismo que la teoría celular, que los leucocitos son el principal factor en la destrucción de los microbios; pero subsisten las diferencias entre Buchner y Metchnikoff cuando se trata de explicar el modo de acción de dichas células.

Estas diferencias han dado lugar á la teoría mixta, ecléctica ó humoro-celular, de la que hoy son partidarios Buchner, Pfeiffer, Emmerich y otros muchos.

Reconoce esta teoría el importantísimo papel de los leucocitos; declara que ellos son los que acuden á los sitios amenazados por los microbios; pero, yendo más allá que la teoría fagocitaria, sostiene que los leucocitos, no solamente ejercen su influencia destructora en el interior de su protoplasma, sino también fuera de él, en el plasma sanguíneo, por medio de los productos

Digitized by Google

solubles que supone que segregan dichas células. Esta suposición se funda en el hecho de que los leucocitos, sometidos á la congelación, suministran un líquido bactericida, aunque hayan perdido la facultad de funcionar como fagocitos, á cuyo hecho dió aún mayor relieve el resultado del experimento de Pfeiffer, que, según este sabio, echa por tierra toda la doctrina fagocitaria de la inmunidad. El experimento es el siguiente: si se inyecta una emulsión de vibriones coléricos en el peritoneo de un conejillo de Indias hipervacunado contra el cólera, ó bien esta misma emulsión mezclada con suero preventivo en el peritoneo de un conejo virgen de la acción de gérmenes patógenos y de sueros inmunizadores, y se van retirando luego porciones del exudado peritoneal, se observa que muy rápidamente, de 5 á 20 minutos después de la inyección, pierden los vibriones su forma alargada y se transforman en granulaciones redondeadas, inmóviles y libres en el exudado, que acaban por desaparecer al poco tiempo, disueltas en el líquido ambiente. Pfeiffer atribuye á este hecho grandísima importancia, porque prueba la destrucción de los vibriones por los humores y la curación del animal sin intervención alguna de los fagocitos.

Metchnikoff y los partidarios de la teoría celular ó fagocitaria no aceptan esta teoría de con-

Digitized by Google

ciliación, porque estiman que el hecho de que el protoplasma leucocitario, *muerto* por congelación, permita la fácil difusión de la substancia bactericida que contiene, no autoriza para dar por probado que el protoplasma viviente permita fisiológicamente esta misma difusión.

El experimento de Pfeiffer lo han explicado Metchnikoff y Bordet, Cantacuzène y otros investigadores, después de estudiarlo detenidamente, atribuyéndolo á un fenómeno de fagolisis, ó sea de estado de enfermedad ó de sufrimiento de los fagocitos. He aquí cómo ocurren las cosas en el experimento de Pfeiffer, según estos autores: á los pocos segundos de practicarse la inyección de Pfeiffer, los leucocitos de la cavidad peritoneal quedan súbitamente inmóviles, se aglutinan en paquete y se rodean de una substancia glerosa que se difunde á través de su protoplasma. Al contacto de esta substancia los vibriones se transforman en gránulos, pero la disolución de estos gránulos no es nunca extracelular, como pretende Pfeiffer, puesto que conservan indefinidamente su forma en el exudado peritoneal, colocado en forma de gota suspendida en la estufa á 37°. La destrucción de las granulaciones se verifica en el interior del protoplasma de los fagocitos del siguiente modo: poco tiempo después de la inyección de Pfeiffer, el exudado se puebla de leucocitos recién llega-

Digitized by Google

dos, los cuales engloban rápidamente las granulaciones y las digieren en el interior de su protoplasma.

Resulta, pues, de estos experimentos que los leucocitos enfermos dejan escapar la substancia que transforma los vibriones en gránulos y que otros fagocitos absorben y digieren luego estas granulaciones sin que el endotelio peritoneal tenga participación alguna en el fenómeno, puesto que todo el experimento de Pfeiffer puede realizarse *in vitro* si, á la emulsión de vibriones adicionada de suero preventivo, se añade una gota de linfa peritoneal normal que contenga leucocitos.

Prueban también los partidarios de la teoría celular que la fagolisis es debida á una debilidad momentánea de los fagocitos, demostrando que, si se refuerza la actividad de éstos, se suprime la fagolisis y, por consiguiente, la transformación granular extracelular de los vibriones. Para obtener esta demostración, inyectan 3 c. c. de caldo en el peritoneo de los conejillos, 24 horas antes de practicar en él la inyección de la mezcla de Pfeiffer, y mediante este refuerzo de actividad de los fagocitos se observa que, en lugar de verificarse la transformación de los vibriones en el líquido del exudado, son éstos englobados casi instantáneamente por los leucocitos, y en el interior del protoplasma leucoci-

Digitized by Google

tario es donde se verifica la transformación de los vibriones en gránulos, resultando evidente en este caso, y mediante el previo refuerzo de los fagocitos, que el animal se ve libre de los vibriones por una acción fagocitaria muy intensa.

Bordet ha demostrado también que la transformación de los vibriones en gránulos es debida á las substancias bactericidas no específicas elaboradas por los leucocitos, substancias que existen, aunque en pequeña cantidad, en los animales vírgenes de anteriores experimentos, en los que es fácil comprobar la transformación en gránulos de los vibriones englobados en el interior del protoplasma.

Ha comprobado también que en los animales hipervacunados se verifica esta transformación con una intensidad mucho mayor, gracias á la aparición en su organismo de una substancia específica, la substancia preventiva, que representa probablemente un producto microbiano modificado por la actividad celular. Esta substancia preventiva específica tiene la propiedad de exaltar el poder bactericida de los leucocitos, imprimiéndole un carácter de especificidad. La transformación de los vibriones en gránulos es debida en este caso á la mezcla de las dos substancias, bactericida y preventiva, y se efectúa en el punto en que esta mezcla se verifica, sea dentro ó fuera de los leucocitos.

Digitized by Google

La substancia bactericida no específica se encuentra en el interior del protoplasma leucocitario, y no se difunde en los líquidos que rodean á éste, á no ser que los leucocitos, colocados en condiciones de vida anormales, dejen escapar su contenido. Cuando ocurre esto es cuando tiene lugar la mezcla de la substancia bactericida con la substancia preventiva específica, que se halla en el suero, fuera del protoplasma leucocitario, y entonces se produce el fenómeno de Pfeiffer en lo que se refiere á la transformación extracelular de los vibriones.

Explican también estos investigadores el hecho de que Pfeiffer haya logrado conseguir la transformación de los vibriones en gránulos, en tejidos muy pobres en leucocitos, por la circunstancia de que haya producido, al practicar la inyección, una pequeña hemorragia, poniendo así á los leucocitos en contacto con la substancia preventiva específica inyectada.

Cantacuzène ha llevado á cabo una serie de experimentos tratando de investigar las diversas formas de la destrucción de los vibriones en el organismo, su transformación extracelular, las variaciones del fenómeno cuando se hace variar la actividad de los leucocitos, sea deprimiéndola ó sea exaltándola, y el papel que desempeña la fagocitosis en la protección del organismo, una vez producido el fenómeno de Pfeiffer.

Digitized by Google

A este fin ha practicado inyecciones subcutáneas de emulsiones de vibriones coléricos adicionados de suero preventivo, y ha demostrado que no se produce el fenómeno de Pfeiffer si se tiene cuidado de no producir hemorragia al atravesar la piel; ha estudiado las peripecias visibles de la lucha que se entabla entre el organismo y los vibriones inyectados en el peritoneo en los animales hipervacunados ó que poseen la inmunidad activa y en los animales no inmunizados, á los que se inyecta el suero preventivo al mismo tiempo que los vibriones; ha investigado lo que ocurre cuando se suspende durante cierto tiempo la actividad de los leucocitos, valiéndose para ello de la tintura de opio en inyección subcutánea y á la dosis de 1 c. c. por cada 200 gramos de animal, y ha probado que un animal inmunizado muere si se le narcotiza y se le introduce en el peritoneo una emulsión de vibriones no mortal para un testigo no narcotizado; ha probado también que si se refuerza previamente la actividad leucocitaria por medio de la inyección en el peritoneo de 5 c. c. de agua, de modo que queden atenuados los efectos de la narcosis, se verifica la curación, aunque se inyecte el suero bastante tiempo después que los vibriones, y por último, que, aun en los casos en que se verifica la transformación extracelular de éstos, el organismo no resiste más que merced

Digitized by Google

á la intervención de los fagocitos, porque las granulaciones de Pfeiffer no representan en modo alguno microbios muertos, sino microbios bien vivos y capaces de regeneración, por más que hayan perdido la movilidad y se haya atenuado su virulencia, y que la transformación de los vibriones en gránulos es un fenómeno activo de los mismos vibriones, que adoptan así la forma bajo la cual su superficie de contacto con un medio desfavorable es la menor posible, lo que no impide que luego puedan morir en esta forma de gránulos.

Es tan interesante esta larga serie de estudios, que ya que la extensión y la índola de esta obra no nos permitan transcribirlos íntegros, copiamos el resumen que de ellos hace su autor:

«Si tratamos de resumir, dice, los resultados de nuestras investigaciones en pocas palabras, diremos que los fagocitos son los únicos agentes destructores de los vibriones en los tejidos, y que su intervención es condición indispensable para que el animal obtenga la curación: esto es igualmente cierto en los casos de inmunidad activa (natural ó adquirida, según se trate de animales refractarios ó previamente inmunizados) y en los casos de inmunidad pasiva (ó de animales á los que se inyecta el suero inmunizador al mismo tiempo que los vibriones), en los que la destrucción de los vibriones va prece-

Digitized by Google

dida de su transformación extracelular en granulaciones de Pfeiffer. En efecto; en la inmunidad activa hay paralelismo constante entre la curación del animal y la energía de la fagocitosis. La muerte sobreviene siempre que se suspende la actividad fagocitaria, al principio del proceso. Se aumenta, por el contrario, considerablemente la resistencia del animal sobrexcitando la actividad de sus fagocitos. Los casos de muerte de los animales inmunizados y sometidos á la narcosis prueban que sus humores no son bactericidas.

» En los casos de inmunidad pasiva, en los que la inyección del suero preventivo determina la transformación extracelular de los vibriones, los fagocitos son igualmente los verdaderos agentes de la curación; el animal muere casi siempre cuando, por medio de la narcosis, se impide á los leucocitos englobar las granulaciones del exudado. En efecto; estas últimas representan microorganismos vivos, susceptibles de repulular. Por otra parte, esta transformación en gránulos nunca es completa; se encuentra siempre en la superficie del peritoneo gran número de vibriones, no transformados, que se convierten en punto de partida de una reinfección, si no son englobados á tiempo por los glóbulos blancos. Basta, por otra parte, atenuar los efectos de la narcosis, sobrexcitando previamente

Digitized by Google

la actividad leucocitaria, para que la curación se produzca constantemente.

»Por último, la transformación extracelular de los vibriones, por excepcional que sea en la naturaleza, representa ella misma una extensión de la función fagocitaria y, por decirlo así, una acción enzimótica sustituída á la acción intracelular; está, en efecto, íntimamente ligada á la fagolisis y no se produce cuando, en ciertas condiciones especiales de narcotización, se impide la producción de dicha fagolisis. Observemos también que *esta transformación extracelular* de los vibriones no es nunca una *destrucción extracelular*, y que, aun en los casos de transformación granulosa extracelular, el resultado final de la lucha depende de los fagocitos. La prueba de que los leucocitos contienen la substancia bactericida que transforma los vibriones en gránulos, la suministra el hecho de que el fenómeno de Pfeiffer no se puede realizar en el tejido celular subcutáneo, á no ser que se lleven leucocitos al contacto del suero preventivo (por ejemplo, añadiendo pus á la mezcla que se inyecta).»

Resulta evidente que las dos teorías rivales han llegado actualmente á un acuerdo casi completo. Desde el momento en que Buchner y los partidarios de la teoría humoral reconocen la

Digitized by Google

influencia de las células fagocitarias en las propiedades bactericidas de los humores, y en que Metchnikoff y los partidarios de la teoría fagocitaria han comprobado que los fagocitos pueden dejar escapar y difundirse en los humores la substancia bactericida contenida en el interior de su protoplasma, por más que afirmen que esto sólo ocurre en determinadas circunstancias, la cuestión queda reducida á que la teoría celular concede mayor importancia al poder digestivo de los fagocitos, en tanto que la teoría humoro-celular se la concede mayor al poder bactericida de los mismos. Los trabajos realizados por los defensores de una y otra en apoyo de sus respectivas opiniones, les han llevado á la investigación de hechos nuevos que, al tratar de ser comprobados y explicados, dentro de su teoría, por sus opositores, en nuevos experimentos, han ido difundiendo la luz en problemas tan arduos como los que han sido y son objeto del debate.

Como no es nuestro objeto discutir una ni otra teoría, ni nos consideramos tampoco con autoridad ni con conocimientos suficientes para poder hacerlo, aunque tal fuese nuestro deseo, damos por terminada esta breve reseña de las teorías inventadas para explicar los hechos, y pasamos á ocuparnos de los trabajos practicados y los resultados obtenidos en la seroterapia particular de las diversas enfermedades infec-

Digitized by Google

ciosas en que actualmente se emplea la terapéutica patogénica, no sin consignar que la inmunización de un animal contra una enfermedad dada produce en su suero la virtud de excitar específicamente el poder bactericida ó fagocitario de los leucocitos del nuevo animal, al que se le inyecta, contra la misma enfermedad y sólo contra ella, ó sea que la acción del suero es específica contra el agente ó el producto del mismo que ha servido para inmunizar al animal del que procede el suero; si de otro modo fuera, cualquier suero inmunizador y apto, por tanto, para producir la excitación fagocitaria, bastaría para curar todas las enfermedades infecciosas.

Digitized by Google

CAPÍTULO II

SEROTERAPIA ANTITETÁNICA

Etiología y patogenia del tétanos experimentalmente comprobadas.—Terapéutica patogénica experimental del mismo.—Fabricación del suero antitetánico.—Maneras diversas de explicar su poder antitóxico.—Resultados del estudio de la etiología, de la patogenia y de la terapéutica patogénica del tétanos, y consecuencias que de ellos se deducen.—Aplicaciones de la terapéutica patogénica experimental á la clínica.

Desde que Kitasato y Vaillard, utilizando el descubrimiento del bacilo tetánico que había efectuado Nicolaïer y los trabajos llevados á cabo por Carle y Ratonne, por Hochsinger, Bonome, Sánchez de Toledo y otros muchos sabios, lograron la reproducción experimental del tétanos y probaron que ésta se efectúa á voluntad, inoculando á un animal pus procedente de un tetánico ó la cultura pura del bacilo de Nicolaïer ó las toxinas producidas por este bacilo, varió completamente el rango que, en todas las obras clásicas, ocupaban como causas *eficientes* del tétanos, las grandes heridas con desgarro ó arrancamiento y las producidas en individuos expuestos al frío y la humedad ó abrumados por

Digitized by Google

grandes fatigas físicas, ó cuya moral se hallaba abatida por profundas preocupaciones ó pesares, etc., etc. Habiéndose descubierto la verdadera, la *única causa eficiente* de la enfermedad, tenían que pasar las demás á la categoría de causas *ocasionales* ó *determinantes*, no de la enfermedad, sino de que pueda obrar la *eficiente* que ha de producir ésta.

Probado, en efecto, como lo está hoy, que la piel y la mucosa gastro-intestinal protegen al hombre y al animal contra la invasión del bacilo de Nicolaïer, hasta el punto de que, ingeridos los esporos de éste en gran cantidad por los animales herbívoros, mezclados con sus alimentos, vuelven á salir con toda su vitalidad con las secreciones de los mismos (gracias á la cualidad de anaerobio de este bacilo y á la de no ser atacado por el jugo gástrico), sin que el animal sufra enfermedades ni molestias, claro resulta que, para que el bacilo pueda llegar al terreno apropiado para desarrollar su influencia, es preciso que se le abra una puerta. En este concepto de puerta, continúan y continuarán siendo las heridas causas *ocasionales* de que el microbio pueda penetrar en el organismo y de que, una vez dentro, produzca la enfermedad.

Pero para llegar á este fin no basta que la puerta se abra. Impunemente podrá permanecer abierta mucho tiempo si no se encuentra en

Digitized by Google

las proximidades el microbio que ha de entrar por ella.

Por eso pueden practicarse experimental é impunemente heridas de todas clases en los animales, en la seguridad de que, si en el instrumento con que se practican ó en el medio que rodea al animal no se hallan el bacilo de Nicolaïer ó su toxina, aquél sufrirá por su herida, morirá acaso de ella por hemorragia, por depresión nerviosa, por septicemia, por lo que quiera que sea, pero no será atacado de tétanos, y en cambio morirá rápida y constantemente de dicha dolencia otro animal al que tan sólo se le haga sufrir la pequeñísima herida necesaria para inocularle una dosis determinada de toxina tetánica ó de cultura del bacilo de Nicolaïer. Por eso puede sufrir un hombre considerables heridas con desgarro y profundos traumatismos de los centros nerviosos ó de los nervios periféricos sin ser víctima del tétanos, en tanto que muere otro de dicha enfermedad, desarrollada á consecuencia de haberse producido una picadura con un clavo ó una rozadura con la tierra al caerse de un tranvía. He visto un caso producido por la primera de estas dos lesiones, y conozco de referencia otro debido á la segunda del que, bien recientemente, ha sido víctima un dignísimo compañero de profesión que ejercia en esta corte.

Digitized by Google

Comprobado también el origen telúrico del bacilo de Nicolaïer y la existencia del mismo en las capas superficiales de la tierra, y muy principalmente de la tierra cultivada y abonada, en el polvo de las calles y en el de las fincas rústicas, en los vegetales, etc., en las cuadras y los útiles de labranza, á los que suele ser llevado en el abono de los animales, con el que sale mezclado por haberlo ingerido los herbívoros con sus alimentos (circunstancia que ha dado lugar á que Verneuil y otros autores atribuyeran al tétanos un origen equino), se comprende perfectamente que los individuos que han sido heridos en el campo, *á la intemperie*, ó aquellos cuyas heridas han estado en contacto con la tierra ó con los animales ó han sido causadas por instrumentos que se hallen en parecidas condiciones, están expuestos á que estas circunstancias sirvan de *ocasión* para presentar al microbio en la puerta de entrada abierta por la herida y *determinen* el paso de éste por aquélla. Se habrán cumplido en este caso las dos condiciones necesarias para la producción del tétanos: presencia del bacilo de Nicolaïer, y puerta de entrada para el mismo, dando por supuesta la de que el terreno en que cae la simiente sea apto para su cultivo, condición que falta en los organismos natural ó artificialmente inmunes, por ejemplo.

Aun en los casos de tétanos llamado médico,

Digitized by Google

ó sea del que se produce sin herida de la piel, y por tanto, sin puerta de entrada apreciable, existe indudablemente esa puerta, que se halla entonces constituída por una erosión, úlcera ó estado flogístico de una mucosa, á la que por absorción estomacal ó por otro medio llega el bacilo ó sus esporos.

Bien probatorios, al par que bien interesantes, son los dos siguientes casos, que debemos á la amabilidad del Dr. Llorente, que nos los comunica en nota que dice así:

«En París, en el verano último de 1898, presencié en el Hospital Trouseau un caso interesante bajo muchos puntos de vista. Tratábase de una niña de catorce años con manifestaciones tetánicas bien claras, y cuya puerta de entrada se desconocía. Una ligera erosión del pie hizo pensar en que fuera aquélla, á pesar de no haber dado resultado positivo ni el cultivo ni el examen microscópico. El Dr. Roux practicó dos inyecciones intracerebrales de suero antitetánico, mediante trepanación; pero la gravedad continuó en términos que, un espasmo de la glotis, producido en mi presencia, hizo inminente la asfixia, siendo necesario recurrir á la traqueotomía, que no se practicó por haber cedido el espasmo. Un nuevo acceso que sobrevino durante la noche puso término á la vida de esta enferma. Practicada la autopsia, y á pesar de la inte-

Digitized by Google

gridad del himen *(semilunar)*, resultó la existencia de bacilo tetánico en cultivo puro en el interior de la matriz. Se trataba, pues, de una inoculación vaginal, debida á actos de masturbación. Roux, que en esta época formaba su estadística, sufrió una decepción, explicable luego por el origen central del tétanos, contra el que la nueva terapéutica es impotente.— Otro caso recuerdo haber presenciado en los pabellones anexos al Instituto de Koch. Se trataba de una mujer que entró en la clínica ya con las contracturas tetánicas. Wassermann practicó una inyección intravenosa del suero de mayor potencial curativo; la enferma murió, y en la autopsia se pudo reconocer como origen un aborto, seguramente provocado por mano criminal. El origen uterino del tétanos en la mujer merece siempre tenerse en cuenta, según lo demuestran estos casos.»

Consistiendo en la exaltación del poder defensivo de la célula la resistencia que ha de oponer el organismo á la invasión del bacilo tetánico y á la acción de su toxina, según veremos que lo demuestran los estudios experimentales, resulta innegable que cuanto más abatido se halle el sistema nervioso del herido, más expuesto estará éste á ser influenciado por las toxinas tetánicas, por efecto de la escasez de sus medios de resistencia, y en este sentido continúan y continuarán siendo las grandes fatigas físicas y los grán-

Digitized by Google

des pesares ó preocupaciones magníficas condiciones de *ocasión* para que el bacilo y sus toxinas ejerzan con toda libertad su maléfica influencia sobre el organismo que se ve privado de parte de sus armas, ó que, al menos, las tiene en malas condiciones para llenar su cometido.

El origen telúrico del tétanos explica asimismo los hechos observados por Bilquer, Larrey, Desgenettes y otros muchos cirujanos militares, referentes á verdaderas epidemias de tétanos entre los heridos que pasaban las noches al raso, en épocas de frío húmedo.

Resulta, pues, *experimentalmente* evidente que la etiología del tétanos es única y constante; que no existe otra causa *eficiente* del mismo que el bacilo tetánico ó la toxina por él producida; que sin la presencia del uno ó de la otra no puede producirse el tétanos experimental; que este descubrimiento de la verdadera etiología del tétanos, no ha venido á contradecir, sino á explicar, lo que la Clínica tenía observado acerca de las condiciones favorables y causas determinantes del tétanos, probando el verdadero papel que desempeñan estas causas en la producción de la enfermedad.

Demostrada la causa eficiente del tétanos, averiguado que se trata de una causa viviente, del bacilo de Nicolaïer (que tiene la forma de

Digitized by Google

un bastoncillo móvil, terminado por un esporo grueso, lo que le da el aspecto de un palillo de tambor, un alfiler ó un clavo), cuyo bacilo penetra sigilosamente en el organismo, se imponía la necesidad de seguir al microbio en su marcha, de observar cómo se conduce para desarrollar la enfermedad y para causar la muerte. Conocida la etiología del tétanos, era preciso averiguar su patogenia.

Tres teorías habían ideado nuestros antecesores para darse cuenta de ella: la *muscular*, la *nerviosa* y la *humoral*. Suponía la primera que el tétanos era una perversión de las funciones musculares; la segunda, que se trataba de una irritación de los nervios periféricos, propagada directamente á los centros por neuritis ó por excitación refleja, y la tercera, que el tétanos consistía en una intoxicación de la sangre localizada en la medula, siendo el agente tóxico el causante de la irritación medular.

Mucho había sorprendido á los clínicos y á los anatomo-patólogos no poder asignar al tétanos lesiones patognomónicas claras y precisas, pues mientras algunos, como Clarke, creían que se trataba de una mielitis central agudísima con desintegración granulosa, afirmaban otros, como Rokitanski y Wunderlich, haber encontrado una esclerosis diseminada con proliferación de la neuroglia, y otros, como Quinquand y Lion-

Digitized by Google

ville, señalaban como lesión propia del tétanos una esteatosis vascular, mucho más marcada que la mielitis, en tanto que Robin y Ranvier no lograban descubrir lesión alguna. No sorprendió menos á los investigadores de nuestros días la comprobación de que el bacilo de Nicolaïer no camina mucho, sino que se queda prudentemente en las inmediaciones de la puerta por donde ha penetrado. Obsérvase en estas inmediaciones un absceso más ó menos grande, y en él se halla abundantemente el bacilo; pero se registran luego cuidadosamente los demás órganos, incluso la sangre, y no vuelve á hallarse su rastro ni las consecuencias de su presencia en ninguna parte.

Teniendo la evidencia de que él es el que produce el tétanos, ¿qué hace para desarrollar la enfermedad? ¿Cómo y por qué mata, si también resulta evidente que no invade el organismo ni destruye los órganos?

Nuevo problema y nuevo triunfo para los incansables investigadores, que tan dignos han logrado hacerse de la gratitud de la ciencia y de la humanidad.

Brieger, Kitasato, Tizzoni y Cattani, Vaillard, Faber, Nocard, Roux, Metchnikoff, Marie y otros muchos, han conseguido, después de investigaciones y trabajos cuya relación ocuparía un libro muy voluminoso, contestar á estas

Digitized by Google

preguntas y demostrar clarísimamente la exactitud de sus contestaciones.

He aquí las respuestas:

Lo que hace el bacilo de Nicolaïer es elaborar una toxina que luego se difunde por el organismo, por medio de las vías nerviosa y sanguínea; esta toxina, poderosísimo veneno cuya composición química y cuyos caracteres físicos y microscópicos escapan á todo análisis, por lo que no es posible encontrarla en la autopsia, es la que determina la producción de la enfermedad, la que mata, por intoxicación, al organismo en que se difunde. El bacilo de Nicolaïer es un envenenador que no usa más armas para acabar con sus víctimas que el veneno cuyo secreto posee él solo.

Demostración de la exactitud de estas respuestas.—Después de aislado el bacilo de Nicolaïer por los procedimientos que los mismos investigadores nos han enseñado, se le cultiva en caldos exentos de toda toxicidad. Quedan, pues, en la cultura el caldo ó terreno y el bacilo que se siembra. Se deja á éste reproducirse y entregarse á sus labores, y cuando esto ha ocurrido se separan de la cultura todos los bacilos, por filtración en el filtro de Chamberland. El líquido queda de nuevo libre de todo microbio, según puede demostrarse por medio del microscopio ó haciendo una cultura de él en otro caldo nuevo, y se observará que ningún bacilo queda en el

Digitized by Google

caldo en que se había cultivado, puesto que no se reproduce en la nueva cultura.

Dicho caldo, analizado química y microscópicamente, no presenta carácter alguno que diferencie su estado del que tenía cuando se practicó en él el cultivo del bacilo de Nicolaïer, y, por tanto, parece lógico creer que estará exento de toda toxicidad.

No ocurre, sin embargo, nada de esto. La inoculación de una milésima parte de centímetro cúbico de esta cultura, desprovista de microbios por la filtración, es decir, de lo que debía ser caldo no tóxico y sin microbio alguno, mata á un conejillo de Indias en treinta y seis ó cuarenta horas, y la inoculación de una cienmilésima parte de centímetro cúbico de la misma mata igualmente á un ratón. ¿Y cómo los mata? Pues reproduciendo exactamente, sólo que á marcha mucho más rápida, el conjunto sintomático del tétanos (trismo, opistótonos, disnea y muerte), y sin que la autopsia descubra la existencia de substancias tóxicas en el cuerpo del animal.

¿Quién sino el bacilo de Nicolaïer, único morador del caldo, no tóxico cuando él fué á habitarlo, ha podido introducir en él tan enérgico, rápido é incognoscible veneno?

Nocard ha demostrado, sin embargo, que el tiempo empleado en la producción de los fenómenos tetánicos, muy breve si se compara el té-

Digitized by Google

tanos experimental con el tétanos natural, resulta inmenso si se compara con el que tardan los alcaloides en desarrollar sus efectos. En tanto que á los pocos minutos de administrada la estricnina, se presentan las manifestaciones tetaniformes, tarda la inoculación de la toxina de veinte á treinta horas en producir su efecto, aun cuando la dosis inoculada sea quinientas veces mayor que la necesaria para producir la muerte del animal, el cual continúa en estado aparente de la más perfecta salud durante todas esas horas.

Pero la prueba se ha llevado más lejos aún. Aislado el bacilo de su toxina, que queda en el caldo, según hemos dicho, y sembrado el microbio en nuevo caldo exento, por tanto, de toxina, se comprueba que, mientras que basta una cienmilésima de centímetro cúbico de la toxina para matar á un ratón, es preciso emplear una milésima de centímetro cúbico de la cultura viva para obtener el mismo resultado en mayor espacio de tiempo; de modo que el microbio mismo tiene una influencia mortífera cien veces menor que la de su toxina ya elaborada, y tarda en producir el efecto mucho más tiempo que el que tarda ésta. Se explica perfectamente el hecho, si se considera que la toxina impregna desde luego el organismo en que se difunde, y determina en seguida sus efectos sobre el mismo, en tanto que el bacilo ha de fabricar primero la

Digitized by Google

toxina, y hasta que esté fabricada, no puede difundirse ésta por el organismo.

Los datos que nos suministra la Clínica están en perfecto acuerdo con estos hechos experimentalmente comprobados. El herido no es víctima del tétanos en cuanto es herido y el bacilo penetra en su organismo, sino cuando éste empieza á ser impregnado por la toxina, después que el bacilo se ha tomado el tiempo que necesita para fabricarla.

El tétanos es, pues, una infección toxémica. El bacilo de Nicolaïer se aloja en las inmediaciones de la puerta que le ha servido para entrar; establece en este alojamiento su laboratorio, fabrica silenciosamente un veneno cuyo secreto de preparación y composición química sólo él posee, y la impregnación del organismo por este veneno es la que ocasiona la enfermedad y la muerte. El bacilo significaría bien poco para la vida y la salud del animal si no tuviera la siniestra habilidad de fabricar tan mortífero veneno.

Claras resultan, pues, la etiología y la patogenia del tétanos, desde el momento en que podemos comprobar científica y experimentalmente que el bacilo de Nicolaïer es su agente productor, que éste obra produciendo una toxina ó veneno que, al difundirse por el organismo é impregnarle, es la que produce la intoxicación, la que determina las manifestaciones que cons-

Digitized by Google

tituyen la sintomatología del tétanos y la que ocasiona la muerte de idéntica manera, si el bacilo se introduce en el organismo y fabrica la toxina en el interior del mismo ó si *experimentalmente* introducimos nosotros desde luego en el cuerpo del animal la toxina que el microbio ha fabricado fuera de él.

Pero quedarían ciertas sombras acerca de la manera de conducirse la toxina para desarrollar el cuadro sintomatológico si el descubrimiento de Wassermann y Takaki y los estudios verificados luego, para darse exacta cuenta de él, por otros investigadores, no hubiesen venido á aclarar con vivísima luz este punto de la patogenia, explicando de paso los datos suministrados por la Clínica respecto á los trastornos producidos por el tétanos en el funcionamiento de los centros nerviosos.

El fenómeno descubierto por Wassermann es el siguiente: *Si se emulsionan trozos de cerebro ó de medula espinal de un animal sano y se mezcla con esta emulsión una dosis de toxina tetánica mortal para otro animal determinado, se puede inyectar la mezcla á este último sin que sufra el tétanos.*

De este hecho, comprobado luego por multitud de investigadores, dedujo Wassermann que los centros nerviosos tienen un poder antitetánico tan enérgico como el de la antitoxina que se forma en el suero, durante el curso de una in-

Digitized by Google

munización artificial; Wassermann no vió, pues, en él una interpretación de la patogenia del tétanos, sino un argumento en favor de la teoría humoral, puesto que un órgano de un animal sano y no inmunizado es susceptible de producir los mismos efectos que el más poderoso suero antitetánico; puesto que el hecho demuestra, en su opinión, la certeza de la teoría de Ehrlich, según la cual la antitoxina tetánica se forma á expensas de los elementos de la medula espinal.

Comprobó luego Wassermann que la acción del cerebro es doble que la de la medula, ó sea que es necesaria doble dosis de emulsión de substancia medular que de emulsión de substancia cerebral para preservar á un animal de la misma dosis de toxina tetánica. Comprobó asimismo que puede prevenirse la intoxicación tetánica inyectando al animal que es objeto del experimento, una emulsión de centros nerviosos, veinticuatro horas antes de inyectarle la toxina, y que puede también impedirse el desarrollo del tétanos si se le inyecta dicha emulsión nerviosa algunas horas después que la toxina tetánica.

Empezaron los estudios para la interpretación de estos hechos, y Metchnikoff, M. Marie, Roux y Borrell y otros sabios, después de comprobar la exactitud de todos ellos, por lo que se refiere á los centros nerviosos de animales no refractarios y además el de que también el cere-

Digitized by Google

bro de animales atacados de tétanos preserva á otros de la infección tetánica si se mezcla con él la toxina que se les ha de inyectar, han demostrado: que los centros nerviosos de animales refractarios (tortugas), mezclados con la toxina no ejercen influencia alguna preservativa, y que los de los animales no refractarios, pero sí poco sensibles á la acción del tétanos (gallináceas), ejercen una influencia mucho menor que los de los que son más sensibles (conejillos de Indias, ratones); de modo que cuanto más sensible es un animal á la acción de la toxina tetánica, más eficaces se muestran sus centros nerviosos contra la acción de este veneno, cuando se trata de los mamíferos, porque los centros nerviosos de las ranas, animales muy sensibles al tétanos (si se las coloca á temperaturas de 37°), no ejercen influencia alguna en la prevención de dicha enfermedad, si se mezclan con la toxina tetánica. Preciso es tener en cuenta, sin embargo, las enormes dosis de toxina necesarias para tetanizar á la rana cuando se halla colocada á temperaturas inferiores á los 37°.

Han demostrado asimismo que para que la emulsión de los centros nerviosos impida la acción de la toxina tetánica, es preciso mezclar *in vitro* ambas substancias, ó si se inyectan separadamente, es indispensable practicar la inyección de ambas en la misma región, puesto que

Digitized by Google

han probado que si se inyecta la toxina en una de las patas posteriores de un conejo y la substancia cerebral en la otra pata, el animal es víctima del tétanos y sucumbe al mismo tiempo que el que sirve de testigo, es decir, que su congénere, al que se ha inyectado la misma cantidad de toxina, sin inyectarle la materia cerebral; que basta para que la emulsión de centros nerviosos quede sin actividad contra la toxina, inyectar dicha emulsión bajo la piel de la cara dorsal de la pata de un conejillo de Indias y una dosis mortal de toxina bajo la piel de la cara ventral de la misma; el animal sucumbe en este caso al tétanos, aunque se haya inyectado una dosis de emulsión cerebral ó cerebro-medular suficiente á preservar al animal contra otra dosis fortísima y varias veces mortal de toxina; que lo mismo ocurre si se le inyecta la emulsión cerebral en el peritoneo y á las veinticuatro horas se le inocula en una pata posterior la toxina tetánica. El animal muere en este caso en la misma forma que el que, sirviendo de testigo, ha recibido la misma dosis de toxina, sin previa inyección peritoneal de centros nerviosos.

Han demostrado asimismo que esta precisa limitación de espacio ó de región en que la inyección de substancia cerebro-medular y la de toxina han de practicarse si se pretende lograr impedir los efectos de ésta, existe también en lo

Digitized by Google

que se refiere al tiempo; es decir, que si en el peritoneo de un conejillo de Indias se inyecta la substancia cerebro-medular y á las veinticuatro horas ó antes se inyecta, también en el peritoneo del mismo animal, la dosis mortal de toxina tetánica, el conejillo queda preservado y no sufre el tétanos; pero no ocurre lo mismo si entre ambas inyecciones se dejan transcurrir cuarenta y ocho horas ó más; en este caso el conejillo contrae el tétanos mortal.

Estos hechos prueban evidentemente que la acción de los centros nerviosos sobre la toxina tetánica no es en modo alguno una acción destructora, sino una acción de contacto, de atracción ó de fijación, lo que está además demostrado por el experimento de Roux y Borrell, que estos autores describen así: «Se toma la substancia cerebral de un conejillo de Indias, se muele y se adiciona con toxina tetánica: la mezcla sometida á la acción de la turbina se separa en dos capas; en el fondo del vaso se halla la materia nerviosa, y en las capas superficiales el líquido opalino. Si la mezcla ha sido hecha en las proporciones convenientes, se comprueba que el líquido no contiene casi en absoluto toxina tetánica. Esta, fija en el tejido nervioso, se ha depositado con él en el fondo del vaso. No se ha destruído, como creía Wassermann, sino que se ha adherido á las partículas de substancia cere-

Digitized by Google

bral, como se adheriría una materia colorante, y puede ser puesta de nuevo en evidencia, como lo ha probado M. Metchnikoff. La toxina ha cambiado de estado, pero su naturaleza no se ha modificado en nada.»

Es lógico suponer que ocurra lo mismo en el organismo cuando inyectamos en la misma región de un animal la substancia cerebral y la toxina. Aquélla fija á ésta y la retiene hasta que, como ha demostrado Metchnikoff, son absorbidas una y otra por los macrófagos, quedando preservado el organismo de la acción de la toxina, no por la acción de los centros nerviosos que la han fijado, sino por la de los macrófagos que han digerido dichos centros y la toxina fija en ellos.

Estos hechos bastarían para probar la electividad de la toxina tetánica por los centros nerviosos, pero otros experimentos han aclarado completamente lo que ellos hacían prever acerca de las últimas y más íntimas fases de la patogenia del tétanos. En efecto; si la substancia cerebro-medular molida y emulsionada retiene la toxina, cuando se mezcla con ella, y la impide desarrollar su mortífera acción, parecería razonable suponer que la misma substancia íntegra en el animal vivo impediría asimismo el desarrollo del tétanos desde el instante en que la toxina tetánica se inyectase directamente en

Digitized by Google

la substancia cerebral ó medular, en el supuesto de que dichos órganos fuesen, como cree Wassermann, generadores de la antitoxina tetánica.

Pero como la interpretación dada por Wassermann al fenómeno por él descubierto no resulta exacta, esta suposición sería inmediatamente contradicha por los hechos, que se imponen á las más ingeniosas teorías.

Los experimentos de Morax, de Metchnikoff, de Roux y Borrell y de Marie, han demostrado que basta inyectar en el cerebro de un conejillo de Indias una dosis de toxina tetánica mucho menor que la necesaria para producir la muerte al mismo conejillo si se le administrase en inyección hipodérmica, para que se produzca en él un tétanos cerebral mortal: pues bien; este mismo cerebro, que no ha podido preservar á su poseedor vivo de tan pequeña dosis de toxina, cuando se ha extraído de aquel cráneo, se ha molido y se ha emulsionado, preserva de dosis mortales de idéntica toxina á diez individuos de la misma especie y condiciones que el que fué su, por él, no preservado ni protegido propietario.

El experimento de Marie es más demostrativo aún, porque prueba que una pequeña porción de cerebro extraída por resección y mezclada con la toxina, preserva al mismo animal á quien se le ha resecado y al que no puede preservar el cerebro entero colocado en su sitio,

Digitized by Google

si se practica en él la inyección de la toxina.

He aquí el experimento: toma Marie tres conejos; reseca á uno de ellos toda la zona postrolándica del hemisferio derecho, y después de resecada la deja en su sitio, practicando en seguida al conejo una inyección hipodérmica de un décimo de miligramo de toxina tetánica. El segundo conejo sufre en el cerebro la misma operación que el primero, con la diferencia de que en lugar de dejar en su sitio el trozo de cerebro resecado, se extrae éste y luego se introduce al conejo por inyección hipodérmica la misma dosis, ó sea otro décimo de miligramo de toxina.

Al tercer conejo se le hace sufrir la misma operación, y el trozo resecado y extraído de su propio cerebro se tritura y se mezcla con otro décimo de miligramo de toxina, inyectando la mezcla al animal. Los dos primeros conejos contraen el tétanos y sucumben á él; el tercero sobrevive á la operación sin presentar la más pequeña manifestación tetánica.

Evidente resulta de todos estos hechos, no sólo la electividad de la toxina por los centros nerviosos, sino que, cuando por virtud de esta electividad ha llegado á ellos, éstos la fijan, la retienen y con ella se intoxican si están vivos, puesto que mueren al sufrir la inyección de la misma y retenerla, en tanto que si están muertos continúan fijándola y reteniéndola é impi-

Digitized by Google

diéndola ir á fijarse en los centros nerviosos del mismo ó de otro animal, al que se inyecta en este estado de fijeza, evitando, por tanto, que los intoxique y que desarrolle el tétanos en el animal nuevo ó en el mismo á que se ha extraído una parte de su propio cerebro.

Pero para mayor claridad aún, ha demostrado Marie en otra serie de experimentos, que la toxina llega á los centros nerviosos por dos vías: que una parte sigue directamente el trayecto de los nervios, y ésta es la causa de que la contractura empiece siempre, en los animales inoculados, en la región en que la inoculación se ha practicado, y que otra parte penetra en la sangre, de la que es extraída por las células nerviosas.

El fenómeno comprobado con anterioridad, y que consiste en que la dosis mortal de toxina tetánica, administrada en inyección hipodérmica, deja de ser mortal si se administra en inyección intravenosa, y de que en esta forma de inyección intravenosa se hace preciso inyectar una dosis siete ú ocho veces mayor de toxina para lograr sus mortíferos efectos, parecía demostrar que, cuando se practica la inyección hipodérmica, no toda la toxina es absorbida por los capilares sanguíneos, sino que una parte de ella sigue el trayecto de los filetes nerviosos y va directamente á la medula espinal, en tanto que

Digitized by Google

cuando se practica la inyección intravenosa es arrastrada toda la toxina por el torrente circulatorio y sufre transformaciones al contacto del plasma celular, llegando tan sólo á la medula el exceso de toxina que no ha podido ser transformado.

A fin de comprobarlo, practicó Marie los dos experimentos siguientes:

1.° Descubierto y disecado el nervio ciático izquierdo de un conejo en una extensión de varios centímetros y aislado de los demás órganos por medio de un puente de papel Chardin, inyecta en dicho nervio ciático dos gotas de una solución de cinco miligramos de toxina sólida, que mata á un ratón de doce gramos de peso, á la dosis de una millonésima de miligramo, disueltas en un centímetro cúbico de agua. Practicada la inyección, obtura con colodión el orificio de la picadura y cose la herida. A las veinte horas, el conejo presenta una ligera rigidez en la pata operada, y al día siguiente una parálisis con contractura en toda la extensión de la misma. Al cuarto día el tétanos se generaliza y el animal muere.

2.° Experimento de contraprueba: Reseca á un conejo el segundo nervio cervical lo más cerca posible de su emergencia. Cuando la herida está ya completamente cicatrizada, inyecta en uno de los músculos de la pata paralizada

Digitized by Google

la dosis mínima de toxina que produce el tétanos á otro conejo del mismo peso que sirve de testigo. En el conejo al que se ha resecado el nervio no se presenta la enfermedad.

De ambos experimentos resulta evidente la predilección de la toxina por la célula nerviosa y su acción progresivamente difusiva y perturbadora de la misma.

La fijación casi inmediata de la toxina tetánica en los elementos nerviosos permite limitar su acción á determinados grupos de células y obtener así una enfermedad cuya sintomatología dependerá de la alteración de las funciones propias de las células intoxicadas.

Esto es lo que ocurre en la producción experimental del tétanos cerebral, el que es, por otra parte, fiel imagen del tétanos cerebral que se desarrolla naturalmente en ciertos casos de heridas de la cabeza.

Los experimentos de Roux y Borrell demuestran la facilidad de practicar en los animales las inyecciones intracerebrales y la perfecta inocuidad del traumatismo ocasionado al llevarlas á cabo, puesto que han probado que si, en lugar de la toxina, se inyecta una dosis cinco veces mayor de agua esterilizada ó de toxina previamente calentada á 100°, el animal no experimenta ningún trastorno en la normalidad de sus funciones.

En los conejos, cuyo cerebro tiene un volu-

Digitized by Google

men suficiente, puede experimentarse, cómo lo han hecho los investigadores últimamente citados, la acción de la toxina sobre cada una de las diversas regiones cerebrales, á cuyo fin basta inyectar en el sitio elegido una cantidad muy pequeña de toxina, con objeto de que no se difunda el sobrante por las regiones colindantes.

Merced á esta precaución han logrado dichos autores observar la acción de la toxina sobre el cerebelo y comprobar que, aplicada en él, produce la paraplegia acompañada de crisis convulsivas; han logrado también desarrollar el tétanos cerebral en conejos, conejillos de Indias, ratas y ratones, y demostrar que, en vez de las contracturas permanentes, propias del tétanos ordinario, se producen en el cerebral excitación, crisis epileptiformes, poliuria, desórdenes en la motilidad y trastornos psíquicos que se manifiestan por terrores súbitos y carreras locas en derredor de la caja en que se hallan encerrados.

Han probado también que las inyecciones de suero antitetánico que preservan á los animales de la acción de dosis varias veces mortales para ellos de la toxina tetánica, cuando se les inoculan por la vía hipodérmica ó intravenosa no ejercen esta acción preservadora cuando la toxina se les inyecta directamente en los centros nerviosos, ni aun en el caso en que la dosis sea mucho

Digitized by Google

más pequeña que la que neutralizan las inyecciones de suero cuando aquélla se ha introducido por la vía hipodérmica. En cambio han comprobado también que si se mezcla la toxina con el suero antes de practicar la inyección intracerebral, resulta ésta inofensiva, lo cual explica que si á un animal, al que se ha preservado por medio del suero, se le practica la inyección intracerebral de toxina, y al practicársela se le ocasiona una pequeña hemorragia, queda, por este hecho, libre de la acción de la toxina, es decir, que la preservación del tétanos en las inoculaciones intracerebrales de la toxina exige la presencia directa del suero en el mismo cerebro, ya sea del suero artificialmente introducido en él al mismo tiempo que la toxina, ó del suero del mismo inmunizado, animal derramado en su cerebro por una hemorragia ocasionada al inyectar la toxina.

Han probado, por último, que los animales inmunizados y que pueden recibir impunemente dosis enormes de toxina si les inyecta por las vías hipodérmica ó intravenosa, sucumben, sin embargo, con todos los síntomas de tétanos cerebral, si se introduce una pequeñísima dosis de toxina en su cerebro, cuidando de evitar la hemorragia.

Resulta, pues, evidente, no sólo la etiología del tétanos, sino su patogenia completa, puesto que sabemos que la causa eficiente de la enfer-

Digitized by Google

medad es la introducción en el organismo del bacilo de Nicolaïer; que éste obra sobre aquél por medio de la toxina que produce; que esta toxina llega á los centros nerviosos por los vasos sanguíneos, y siguiendo el trayecto de los nervios periféricos; que los fenómenos tetánicos van produciéndose á medida que aquélla va invadiendo las células nerviosas y corresponden á la perturbación de la función encomendada á las células nerviosas que han sido invadidas; y que la intoxicación tetánica es, por tanto, una intoxicación de la célula nerviosa, lo cual explica que, tanto los animales en el tétanos experimental, como los hombres y los animales en el tétanos natural, tengan un largo período de incubación, después de haberse introducido en su organismo el bacilo ó la toxina, durante cuyo período, el necesario para que la toxina llegue á la célula nerviosa, no sufren molestia alguna, lo que á su vez parece probar también que los demás órganos no experimentan malestar al contacto de la toxina, como no la experimenta la piel ni la mucosa gastro-intestinal, según lo demuestran los hechos que anteriormente hemos expuesto.

Conocida la etiología y la patogenia del tétanos, la terapéutica patogénica del mismo se imponía también.

En cuanto se destruyese el bacilo en su foco por medio de la cauterización ó del curetaje, ó

Digitized by Google

por la ablación de los tejidos, estaba resuelto el problema, puesto que, suprimida la causa, no habían de producirse los efectos.

Sin negar la utilidad de este medio, empleado ya por nuestros antecesores en casos análogos (mordedura de animales hidrófobos ó de reptiles venenosos), con objeto de destruir algo que sabían que entraba por la herida, aunque no supiesen de qué naturaleza era, no puede dejar de reconocerse que presenta en la práctica graves dificultades, cuando de presunción del tétanos se trata.

En efecto; aparte de la de conocer en unos y en otros casos si se ha llegado á destruir el agente temible, ocurre la de que en los casos de mordeduras de animales hidrófobos ó de reptiles venenosos se sabe *ipso facto* que la herida tiene gran número de probabilidades de engendrar la hidrofobia ó la intoxicación rápidamente mortal, y el fin de evitar un mal mayor casi seguro é irremediable si se presenta, autoriza al cirujano para producir con la cauterización ó la ablación un mal menor.

No ocurre lo mismo en el tétanos cuando se trata de tomar esta determinación como medida preventiva; la herida podrá todo lo más considerarse sospechosa en estos casos, y una sospecha, siempre muy relativa, no puede autorizar para que se ejecute una mutilación ó para que se

Digitized by Google

infiera un daño que la inmensa mayoría de las veces resultaría inútil por innecesario.

Sólo en casos de verdaderas formas epidémicas de tétanos, ó cuando por circunstancias muy especiales se creyera sumamente probable que la herida engendre el tétanos, podrían emplearse estos medios, y aun, después de empleados, quedaría la duda de haber llegado á tiempo y de haber profundizado lo necesario para destruir todo vestigio de bacilo de Nicolaïer.

Cuando tenemos ya la convicción de que la herida era tetanígena, por haberse presentado el tétanos, deben destruirse los tejidos en que existe el foco, á fin de exterminar el bacilo é impedir que continúe envenenando el organismo; pero como la presentación de las manifestaciones tetánicas indica que la célula nerviosa se halla ya impregnada por la toxina, es casi seguro que llegaremos tarde y que este medio, cuya utilidad en este caso no puede desconocerse, no será bastante á detener el curso de la enfermedad.

Si la Clínica no nos hubiera demostrado esta triste verdad, tanto tratándose del tétanos como de la hidrofobia y de las mordeduras de reptiles venenosos, bastarían los experimentos de Nocard para llevar el convencimiento al ánimo de los más recalcitrantes. Inocula éste en tres corderos de larga cola, y en la extremidad terminal de la misma, esporos tetánicos secos, y cuando se pre-

Digitized by Google

senta en los tres animales la primera manifestación tetánica, amputa la cola á dos, á una distancia de 20 centímetros de su extremidad terminal, en la que había practicado la inoculación, y deja intacta la cola del tercero. Los tres animales mueren con idénticas manifestaciones tetánicas y en el mismo espacio de tiempo.

No podía, pues, satisfacer la aspiración terapéutica la práctica de estos procedimientos empleados en casos análogos por nuestros antecesores, y que resultan procedimientos científicos de terapéutica patogénica.

Preciso era buscar nuevas armas con que destruir al terrible envenenador ó encontrar un antídoto para su veneno, para un veneno cuya naturaleza era y es desconocida, y del que no podía ni puede apreciarse otra cosa que sus terribles efectos.

El nuevo problema no era menos difícil de resolver que los anteriores, pero la laboriosidad, la constancia, la fina observación y el indiscutible talento de los que voluntariamente habían emprendido su resolución, vencieron también esta vez.

Probado por Faber que la cultura más virulenta del bacilo de Nicolaïer pierde su toxicidad cuando, después de haberla filtrado por el de Chamberland para separar de ella los bacilos, se la calienta durante cinco minutos á 65°, y por

Digitized by Google

tanto, que la temperatura de 65° destruye completamente el veneno, existía ya el arma, el buscado antídoto. Pero este antídoto era tan sólo aplicable á la toxina *in vitro,* por la imposibilidad de someter á la influencia del antídoto á la toxina difundida en un organismo viviente, sin que éste sufriese también los efectos del arma. Nunca podría decirse con más razón aquello de que «sería peor el remedio que la enfermedad».

Aunque el medicamento hubiera sido aplicable, ofrecería siempre el inconveniente de que si el calor llevado á la temperatura de 65° destruye la toxicidad de la toxina, no tiene en cambio acción alguna sobre los esporos del bacilo, que resisten temperaturas mucho más elevadas. Sería, pues, preciso destruir el bacilo por la ablación ó cauterización de los tejidos lesionados y antidotar luego la toxina por una temperatura que no puede soportar el organismo.

Comprobóse también que la exposición al aire, á la luz y á la acción de los rayos solares de la toxina tetánica, así como la acción sobre la misma de soluciones iodadas, disminuye notablemente su toxicidad; pero, ¿cómo lograr la acción de éstos agentes sobre la toxina difundida en el interior de un organismo vivo?

Son todas estas armas útiles contra la enfermedad, pero inútiles para combatir la enfermedad en el enfermo, porque unas son inaplicables

Digitized by Google

y otras atacan al enfermo tanto ó más que á la enfermedad.

La inmunidad natural de ciertos animales considerados refractarios á la acción del bacilo de Nicolaïer y de sus toxinas (gallináceas), por que pueden sufrir impunemente la inoculación de dosis de culturas vivas ó de toxina, que matarían á otros animales de su mismo ó mayor peso, sugirió á los investigadores la idea de si contendría la sangre de dichos animales algún principio que antidotase la toxina tetánica. Esta idea no era nueva, puesto que ya se había tratado, por idéntica razón, de averiguar la utilidad de la sangre de cabra en la tuberculosis y la de otros animales refractarios á diversas infecciones en las enfermedades contra las que ellos parecían gozar de inmunidad.

Vaillard demostró que la sangre de estos animales refractarios al tétanos experimental no tiene poder antitóxico, esto es, que inyectado á otro animal el suero de uno refractario, no se preserva á aquél de la acción mortífera de la toxina tetánica, si se le inocula ésta después ó si se le ha inoculado antes; pero consiguió también demostrar que, si á estos animales considerados inmunes, se les inoculan gradualmente grandes dosis de toxina, adquiere su suero poder antitóxico, y asimismo que los animales no inmunes á los que se inoculan al principio

Digitized by Google

pequeñísimas dosis de toxina atenuada por el calor ó por su mezcla con soluciones iodadas, resisten luego dosis mayores de la misma toxina atenuada, y después dosis progresivamente crecientes de toxina pura, llegando, por este procedimiento, á tolerar cantidades sorprendentes.

Nocard demostró más tarde, al ocuparse de la fabricación del suero, que un caballo, para matar al cual bastan dos gotas de toxina ordinaria, puede llegar á recibir impunemente en una sola inyección intravenosa hasta 600 centímetros cúbicos, ó sean 12.000 gotas de una toxina muy activa, ó sea la dosis suficiente para matar 6.000 caballos.

Estos hechos abrían un nuevo camino. Demostraban, por lo menos, que el animal que tiene que luchar con una dosis de toxina que no es superior á sus recursos de resistencia y que, por tanto, no le mata, se apercibe y prepara para sostener la lucha con mayores dosis; que algo se despierta, que algo se estimula en el que le permite llegar á resistir una dosis de veneno que bastaría para matar á otros 6.000 de su especie y condiciones si se les administrara sin previa preparación.

La inteligentísima producción y la observación cuidadosa de todos estos hechos dieron lugar al descubrimiento del suero antitetánico, si-

Digitized by Google

guiendo el mismo camino recorrido en el descubrimiento del suero antidiftérico, al estudiar la patogenia de la toxemia diftérica, tan semejante á la de la toxemia tetánica.

Los citados investigadores y otros muchos comprobaron que el suero de los animales que, por medio de estos procedimientos, han llegado á recibir impunemente dosis enormes de toxina tetánica, y á los que puede, por consiguiente, considerarse inmunizados contra ella, ejerce á su vez una acción inmunizadora ó antidótica sobre otros animales, ó sea que, inyectando á estos últimos cantidades determinadas de suero procedente de aquéllos, se los preserva de la acción tetanígena y mortífera de la toxina tetánica.

Vaillard demostró también que esta acción inmunizadora y antidótica del suero no se ejerce sólo contra la inoculación de la toxina, sino también contra la inoculación de las culturas vivas del bacilo, practicadas con arreglo á los mismos procedimientos que la infección natural emplea para producirse.

El milésimo de centímetro cúbico de cultura viva y el cienmilésimo de centímetro cúbico de cultura muerta, ó sea de toxina, que bastan para matar á un ratón, y aun dosis dobles y triples inoculadas al mismo, no producen alteración alguna en su salud, no desarrollan en él el tétanos, no ocasionan su muerte, si tomamos la pre-

Digitized by Google

caución de inyectarle poco tiempo antes ó poco tiempo después de habérsela inoculado, pero siempre antes de que empiecen las manifestaciones del tétanos, una cantidad dada del suero de otro animal previamente inmunizado, y esta preservación está tanto más garantida cuanto más pronto se procede á la inyección del suero, que tampoco produce, por su parte, alteración alguna apreciable en la salud del animal.

Depende hoy de nuestra voluntad que un animal reciba impunemente una dosis de bacilo de Nicolaïer ó de toxina tetánica, siempre mortal para otros animales de su especie y condiciones.

La terapéutica patogénica preservadora del tétanos experimental es un hecho. Se ha encontrado el arma necesaria para exterminar la enfermedad sin que sufra el efecto de sus golpes el animal enfermo.

Pero esta terapéutica patogénica del tétanos experimental no es absoluta; tiene aún sus limitaciones bien demostradas por Nocard con el mismo experimento de los tres corderos. En efecto; á uno de los corderos á los que amputa la cola inyecta este sabio investigador, en el momento de amputársela, ó sea cuando se han manifestado ya los primeros síntomas del tétanos, cantidades de suero más que suficientes para preservar al animal del tétanos, si se le hubiera inyectado antes de la aparición de las mani-

Digitized by Google

festaciones tetánicas. Practica, pues, en él la doble terapéutica patogénica, destrucción del germen y antidotación de la toxina.

Las inyecciones de suero no producen en este caso el efecto apetecido ni aun unidas á la separación del foco, y el animal muere lo mismo que sus compañeros á los que no se ha inyectado el medicamento.

Si el experimento se repite en conejos, ratones, etc., es decir, si se espera para inyectarles el suero á que se produzcan las manifestaciones tetánicas, el tétanos sigue su curso y el animal sucumbe como los que no han recibido la benéfica inyección.

Los estudios experimentales de Marie y de Roux y Borrell de que antes nos hemos ocupado, ponen de manifiesto la causa del fracaso del suero cuando se trata del tétanos declarado. Los dos últimos autores han podido producir el tétanos cerebral en conejos que habían recibido hasta 40 c. c. de suero antitetánico noventa y seis horas antes, y en los que la antitoxina había tenido, por tanto, tiempo más que suficiente para difundirse por todas partes. Ni aun en este caso protege, sin embargo, á la célula nerviosa cuando la toxina se inyecta directamente en ésta, porque la célula nerviosa no tiene para la antitoxina la misma afinidad que para la toxina, y en tanto que la antitoxina inyectada permane-

Digitized by Google

ce en la sangre, la toxina se fija desde luego en los elementos nerviosos, que son intoxicados á pesar de tener tan cerca de ellos el antídoto. Por eso resulta el suero ineficaz cuando se emplea en el tétanos ya declarado, porque la parte de toxina adherida ya á la célula nerviosa, que es la que determina las manifestaciones tetánicas, no puede ya ser neutralizada por la acción del suero, como lo es la que aun circula en la sangre y, libre de la acción del suero, va impregnando lentamente los centros nerviosos y determinando el cuadro sintomático del tétanos generalizado.

Fundados en estos hechos intentaron Roux y Borrell la curación experimental del tétanos ya declarado, á cuyo fin practicaron los experimentos de que dan cuenta en los siguientes términos:

«A 20 conejillos de Indias de 400 á 450 gramos de peso, se les inyecta en una de las patas posteriores una dosis de toxina tetánica mortal á las setenta horas próximamente. A las diez y ocho horas de practicada la inyección, en todos los conejillos se observa rigidez en la pata en que se ha practicado la inyección. A las veinticuatro horas presentan todos manifestaciones tetánicas.

»Cinco de ellos, los de mayor peso, se dejan como testigos.

»Los otros 15 se dividen en tres lotes.

Digitized by Google

»Un conejillo del primer lote recibe, veinticuatro horas después de la inyección de toxina, 1 c. c. de suero en inyección hipodérmica. A los otros cuatro, que completan el lote, se les inyectan en plena substancia cerebral cuatro gotas del mismo suero en cada hemisferio.

»Esta misma operación se practica con los cinco conejillos que forman el segundo lote, á las veintiocho horas de practicada la inyección de toxina, y con los cinco que constituyen el tercero, á las treinta y dos horas.

»Los resultados son los siguientes:

»Los cinco que han servido de testigos mueren de las sesenta y siete á las setenta y cuatro horas. El que ha recibido el suero en inyección hipodérmica muere también de las sesenta y cuatro á las setenta y dos horas.

»En los 14 conejillos que han recibido la inyección intracerebral de suero, el tétanos se contiene. Las contracturas permanecen limitadas á la pata posterior, en la que se practicó la inyección de toxina, ó á ambas patas posteriores, según la hora á que se verificó la intervención. Al mes los 14 conejillos se encuentran bien, pero las contracturas persisten aún.

»De 45 conejillos tratados á diversas horas después de la aparición de las manifestaciones tetánicas en varios experimentos, por medio de las inyecciones intracerebrales, han sobrevivi-

Digitized by Google

do 35. De otros 17 que han sido tratados por inyecciones hipodérmicas á dosis mucho más fuertes, sólo dos han conservado la vida. De otros 17 que han servido de testigos y á los que no se ha administrado el suero, no ha sobrevivido ninguno.

»Puede, pues, afirmarse que algunas gotas de suero antitetánico introducidas en el cerebro, curan el tétanos mejor que grandes cantidades administradas en inyección hipodérmica ó intravenosa.

»La antitoxina llevada al cerebro protege la medula superior cuando la inferior ha sido ya atacada por el veneno, pero no destruye las lesiones que ya se han producido en esta última. Las contracturas que existen en el momento de la intervención persisten largo tiempo. La inyección intracerebral no puede, por tanto, salvar á todos los animales tetánicos; si se ha verificado ya el envenenamiento de las partes superiores de la medula, no es posible evitar la muerte. La inyección intracraneana no hace otra cosa que aumentar el período en que la intervención es eficaz.»

Afirman á continuación dichos autores que ni la dislaceración causada por la aguja en el cerebro ni la compresión producida en éste por el suero, dan lugar á ningún accidente de importancia, y hacen constar que, por satisfactorios

Digitized by Google

que parezcan los resultados de estos experimentos, no puede echarse en olvido que se trata de la curación de los conejillos de Indias tetánicos, y que en vez de proceder desde luego á inundar de suero el cerebro de los hombres atacados de tétanos, lo que es preciso es multiplicar los experimentos en diversas especies de animales, porque pudiera ocurrir que en otras especies, como el caballo ó el cordero, fuesen los resultados distintos de los que ellos han obtenido en los conejillos de Indias.

La terapéutica patogénica experimental no es, por tanto, curativa en todos los casos del tétanos declarado, pero es evidentemente preservadora de la infección tetánica y curativa del tétanos, mientras se halla éste en el período de incubación. El período de intervención útil se prolonga, practicando la inyección intracerebral, y conserva el suero su eficacia aplicado en esta forma aunque hayan sido ya invadidas las porciones inferiores de la medula. Al menos, así ocurre en los conejillos de Indias.

Otra limitación de esta terapéutica demostratrada por Vaillard consiste en que la inoculación se haya verificado llevando el germen al espesor de un músculo, en vez de depositarlo en el tejido celular subcutáneo. En caso tal el suero antitetánico detiene algunas veces la marcha de la infección y el animal puede permanecer

Digitized by Google

hasta meses sin experimentar los efectos de la misma, pero al cabo de un tiempo más ó menos largo sucumbe víctima del tétanos.

Ya hemos tratado antes de la limitación relativa á los casos de inoculación directa de la toxina en los centros nerviosos.

La acción inmunizadora ó preservadora del suero está también limitada, en lo que se refiere al tiempo de su duración, como lo están todas las inmunizaciones realizadas hasta ahora por la Seroterapia. Ni el suero antitetánico, ni el antidiftérico, ni ningún otro procuran una inmunización como la que produce la vacuna al preservar de la viruela durante muchos años ó acaso toda la vida. La inmunización que procura el suero antitetánico, como las que procuran el antidiftérico y los demás, no preserva al animal más que durante un número corto de semanas. Si al cabo de ese tiempo es sometido de nuevo á la acción de la toxina, contrae el tétanos y sucumbe á él como sus congéneres no inmunizados. Puede, sin embargo, prorrogarse la inmunización del animal mediante nuevas inyecciones de suero.

Para inmunizar á los animales y obtener el suero antitetánico, se elige generalmente al caballo, por la gran cantidad de suero que puede proporcionar, pero también puede inmunizarse á otro animal cualquiera y conseguir un suero

Digitized by Google

de tan poderosa acción como el del caballo.

El procedimiento consiste en empezar por inocular al animal una pequeñísima dosis de cultura filtrada ó sea de toxina pura, ó una dosis mayor de esta misma toxina atenuada por la acción del calor, ó por su mezcla con una ligera solución de iodo; en repetir la inyección á cortos intervalos y aumentando gradualmente la dosis, hasta que se llegue á poder inyectarle impunemente cantidades verdaderamente enormes, como las que antes hemos citado.

Si el animal fuese fuertemente impresionado por alguna de las dosis, se suspenden las inoculaciones y se le inyecta una cantidad de suero antitetánico proporcional á su estado y al poder antitóxico que tenga el suero.

Cuando se cree al animal suficientemente inmunizado se le sangra y se obtiene el suero, á cuya prueba experimental se procede de este modo: se inocula á otros animales (conejos, ratones ó conejillos de Indias generalmente) una dosis mortal para ellos de toxina tetánica, y se observa la cantidad de suero que basta para preservarlos de la acción mortífera de la toxina. De esta manera se prueba la actividad del suero y el grado de la misma, ó sea el *potencial* del suero.

Ejemplo: se inocula á un conejillo de Indias la milésima parte de un centímetro cúbico de toxina (dosis mortal para el mismo), y antes de

Digitized by Google

practicar la inoculación ó poco después de haberla practicado se le inyecta una cantidad determinada del suero que se examina. Si el conejillo no sufre los efectos de la toxina, se prueba con otro, inoculándole la misma cantidad de toxina y una cantidad menor de suero. Si tampoco sufre éste la acción de la toxina, se rebaja en un tercero la cantidad de suero inyectada, y así sucesivamente hasta llegar á uno en que la dosis de suero no sea bastante á impedir la presentación de los accidentes tetánicos. Hecho esto, se establece la relación entre el peso del conejillo, al que ha preservado la menor cantidad de suero, y el peso de la cantidad de éste que se ha empleado. Supongamos que el conejillo pesara 500 gramos y que la cantidad de suero empleada fuera de 25 centigramos ($^1/_4$ de gramo); diríamos que un gramo de suero preserva á dos kilogramos de animal, ó, en otros términos, que el suero es inmunizador al 1/2000.

Consérvase luego en frascos bien tapados y puede remitirse á grandes distancias.

Respecto á los caracteres físicos y químicos de este suero, así como de los demás sueros inmunizadores, ya hemos dicho en el capítulo anterior que no existen y que no hay otra manera de reconocerle que su reacción biológica. El medicamento se asemeja en esta falta de caracteres al agente productor de la enfermedad.

Digitized by Google

La actividad del suero es variable, como es variable la actividad de las toxinas, é influyen en esta variabilidad muchas circunstancias. Pueden obtenerse sueros cuyo poder antitóxico es verdaderamente tan maravilloso, como maravilloso es el poder hipertóxico de las toxinas tetániças, y éste es otro carácter de semejanza entre la acción antitética del veneno y su antídoto.

Vaillard ha llegado á obtener un suero de tan pasmosa actividad, que basta un gramo de él para preservar 3.000 kilogramos de animal, es decir, que obra al 1 por 3.000.000. Un gramo de este suero antidota y deja sin efecto 100 gramos de toxina muy activa. Nocard ha obtenido otro que preserva seguramente á un conejillo de Indias contra la dosis de toxina, siempre mortal para los conejillos no preparados, con inyectarle solamente una trillonésima parte de su peso.

Demostraron los estudios de Behring y Kitasato que el suero antitetánico contiene una substancia antidótica que destruye el veneno tetánico; pero los de Martin, Roux, Buchner y los del mismo Behring han demostrado también que esta acción que el suero ha adquirido por efecto de la reacción biológica del organismo contra la toxina, no se produce tampoco sino en determinadas condiciones de una nueva reacción biológica, puesto que una mezcla conveniente del

Digitized by Google

suero y la toxina que resulta inofensiva para una especie animal, resulta mortal para otra especie más sensible, y, aun dentro de la misma especie animal, la inyección de la mezcla queda sin efecto en los animales que no han sufrido aún la acción de ningún otro microbio ni producto microbiano y que conservan, por tanto, toda su susceptibilidad y reacción orgánicas; pero no ocurre lo mismo si se inyecta la mezcla á otro animal cuya susceptibilidad, cuyas facultades de reacción han sido previamente disminuídas por inoculaciones de culturas de otros microbios, pues éste sucumbe presentando los síntomas del tétanos.

Vaillard ha probado, por otra parte, que el suero antitetánico constituye un magnífico caldo de cultura, en el que el bacilo elabora una toxina de gran actividad, y en el que los esporos continúan produciendo bacilos que conservan todo su poder patógeno.

El estudio de la etiología y patogenia del tétanos y el de la terapéutica patogénica del mismo han puesto, pues, de manifiesto, con carácter de perfecta autenticidad, entre otros muchos hechos, los siguientes, que resultan igualmente comprobados en el estudio de la patogenia y de la terapéutica patogénica de la difteria, y en el de otras enfermedades infecciosas:

1.° El bacilo de Nicolaïer ó sus esporos pue-

Digitized by Google

den ser *impunemente* ingeridos por los animales con sus alimentos.

2.° La toxina tetánica no presenta ningún carácter físico ni químico que sirva para reconocerla y diferenciarla de otras substancias tóxicas, ni de otras que no sean tóxicas.

3.° El suero antitetánico no presenta tampoco ningún carácter físico ni químico que sirva para diferenciarle de otros sueros inmunizadores ni del suero normal.

4.° No existe otro medio de reconocer la toxina ni el suero que el de proceder á su reacción biológica *in anima vili*. Esta reacción es, en cambio, constante para la una y para el otro.

5.° La toxina produce invariablemente, como reacción característica y propia de ella, la producción del tétanos y de la muerte en el animal no refractario al que se le inocula en la pequeña cantidad necesaria para que determine estos efectos.

6.° La toxina no produce este efecto tetanizante á los pocos minutos, como lo produciría la estricnina, y tampoco determina de pronto, como ésta, el desarrollo del conjunto sindrómico del tétanos, sino que tarda muchas horas en producir la enfermedad, y la va desarrollando gradualmente, conservando el animal durante estas horas el aspecto de perfecta salud.

7.° El suero inmuniza ó preserva de la dosis

Digitized by Google

mortal de toxina al animal al que se le inyecta, previamente á la inoculación de aquélla, en la dosis necesaria.

8.° Esta inmunización ó preservación que el suero produce no dura, ni con mucho, lo que la preservación que produce la vacuna para la viruela, pues mientras en ésta la preservación continúa durante muchos años y á veces toda la vida, la inmunidad que proporciona el suero es tan sólo de días ó á lo más de semanas.

9.° El suero cura asimismo el tétanos experimental, si se aplica cuando la infección tetánica se halla en su período de incubación, ó sea antes de que se hayan presentado las manifestaciones del tétanos, y con tanta mayor seguridad cuanto más pronto se inyecta después de inoculada la toxina, y de este hecho y de los anteriores se deduce que antidota la toxina en el interior de los organismos vivientes.

10.° El suero no antidota *in vitro* la toxina, ni destruye el poder tóxico de la misma, ni ataca al bacilo, que puede cultivarse en el mismo suero, conservando todas sus facultades de esporulación y de producción de activa toxina.

11.° Ni el suero, ni la destrucción de los tejidos lesionados en que se alberga el bacilo, ni juntos ni aislados, bastan para curar el tétanos declarado. La inyección intracerebral de suero puede curarlo en los conejillos de Indias, cuando

Digitized by Google

la toxina no ha invadido la medula superior.

12.° El suero no produce en los animales á los que se inyecta ninguna clase de alteraciones funcionales ni anatómicas. Es, por tanto, perfectamente inocuo.

13.° Tanto el suero como la toxina ejercen sus acciones en *parvidad de materia* y á dosis desconocidas, aun tratándose de los más enérgicos alcaloides.

De estos hechos se deduce lógicamente: 1.° Que las cualidades *substantivas* propias de la toxina y del suero no se manifiestan en forma alguna hasta el momento en que las *adjetiva* y las da carácter su contacto íntimo y profundo con un organismo viviente. 2.° Que este adjetivo orgánico que imprime carácter á la una y al otro no se halla en la piel ni en la mucosa que revisten por fuera y por dentro respectivamente el cuerpo de los mamíferos, y que sólo cuando la apertura de una de estas cubiertas protectoras permite á la toxina y al suero entrar en la circulación y llegar con ella á lo íntimo de los tejidos, á la palanca sobre que actúan, al adjetivo que imprime carácter á sus propiedades, es cuando desarrollan su acción. 3.° Que ni las toxinas ni los sueros obran por razón de materia, sino por razón de fuerza. 4.° Que esta acción de fuerza no se ejerce directamente por el suero sobre la toxina, sino por intermedio de ese algo que exis-

Digitized by Google

te en la materia orgánica viviente. 5.° Que la palanca orgánica sobre la que la toxina y el suero ejercen esta acción de fuerzas no tiene preferencias electivas para el uno ni para la otra, sino que se deja influir por el que primeramente acude á manejarla, en tanto que es indudable que la célula nerviosa tiene por la toxina una electividad decidida, cuando el veneno consigue llegar á ella. 6.° Que este adjetivo viviente es el único que puede calificar á la toxina y al suero, porque es el único laboratorio en que la una y el otro verifican sus respectivas reacciones.

Estas lógicas deducciones, emanadas de hechos perfectamente comprobados, suministran una explicación satisfactoria de los mismos hechos de que se deducen y de las limitaciones del poder curativo del suero.

En efecto; si los animales pueden ingerir impunemente esporos tetánicos y devolverlos luego en sus secreciones, es porque sus toxinas, destruídas por los fermentos digestivos que no atacan al bacilo ni á sus esporos, no se han absorbido ni han podido, por tanto, ponerse en contacto con la célula nerviosa ni obrar sobre ella. Si ni la toxina ni el suero presentan caracteres físicos ni químicos que les sean propios, es porque la propiedad característica de ambos es nula en ellos mismos y solamente se produce mediante su contacto con la célula viviente,

Digitized by Google

como en química inorgánica se produce la electricidad por el contacto del cinc y el carbón con el líquido apropiado, á pesar de que ni el cinc, ni el carbón, ni el líquido aislados, producen la electricidad; es porque su acción es el resultado de una combinación biológica y queda nula y sin manifestación alguna si falta uno de los factores de dicha combinación, y se desarrolla en cambio constante y matemáticamente en cuanto se combinan los factores, resultando estas ecuaciones:

Toxina + célula nerviosa viva = Tétanos. Toxina + célula fagocitaria normal + suero = 0, porque la célula fagocitaria, estimulada por el suero, destruye la toxina antes de que ésta alcance á la célula nerviosa. Toxina + célula nerviosa atacada por ella + suero = Tétanos. Toxina — célula nerviosa = 0. Suero — célula viva = 0.

Si la toxina emplea un tiempo infinitamente mayor que el que emplea la estricnina en producir fenómenos tetánicos, y sí produce el tétanos de una manera gradual, en tanto que la estricnina provoca desde luego el conjunto de las manifestaciones tetaniformes que desarrolla, es porque ésta obra directa y rápidamente sobre los centros nerviosos en cuanto se absorbe, en tanto que la toxina tiene que difundirse por el organismo, tiene que salvar la acción de las células fagocitarias é ir impregnando el sistema

Digitized by Google

nervioso célula por célula, destruyendo la energía y la vitalidad de éstas, alterando su modo de ser orgánico y dinámico, é inutilizándolas para ejercer sus funciones, y hasta que esta alteración de la célula nerviosa ocasiona la alteración del funcionamiento del organismo, no se presentan las manifestaciones del tétanos experimental. Si la toxina no es influenciada por el suero *in vitro,* es porque no tratándose de neutralizaciones por mezcla ó combinación química de las materias, sino de acciones dinámicas sobre organismos vivientes, que son realmente los que producen la reacción, falta el principal de los factores, y es imposible que ésta se verifique. Si el suero preserva al animal de la acción de una dosis de toxina mortal para el mismo, si no se le hubiera preparado con la inyección de suero, es porque al llegar éste á la célula fagocitaria ejerce sobre ella su acción de fuerza, la despierta, la estimula á resistir el veneno y éste es destruído por la célula viva y estimulada por el suero. Si el suero cura el tétanos experimental en su período de incubación y lo cura con más seguridad cuanto más pronto se aplica, es porque, al excitar el suero á la célula fagocitaria, logra que ésta destruya la toxina antes de que el veneno alcance á la célula nerviosa y se fije en ella para destruirla. Si ni el suero ni la destrucción de los tejidos lesionados, en los que

Digitized by Google

se alberga el bacilo y elabora la toxina, bastan para curar el tétanos ya declarado, es porque, cuando empiezan las manifestaciones tetánicas, las células nerviosas están ya impregnadas por la toxina, han perdido la vitalidad, y no es posible que recobren el ejercicio de sus funciones; son ya células muertas á las que no es posible resucitar.

Si el suero es perfectamente inocuo inoculado á los animales sanos, es porque faltando el factor toxina no puede traducirse en manifestaciones externas el estímulo que aquél determina en la célula, y nó teniendo el suero otra cualidad que la de determinar este estímulo, no aparece en el animal nigún fenómeno ostensible que indique que se ha efectuado dicha estimulación. Mas si se desea comprobar que se ha verificado, se procede á inocular al animal la dosis mortal, para él, de toxina, y se observa que ésta no produce su efecto, lo que demuestra que la acción del suero sobre la célula había tenido lugar.

Si la preservación por el suero es menos constante cuando la inoculación de la toxina se ha efectuado en el espesor del tejido muscular, es porque, como dice Vaillard, «la preservación, para ser definitiva, exige la destrucción del virus por las células fagocitarias, y esta destrucción, fácil y pronta en el tejido celular, es, por el contrario, aleatoria y difícil en el muscular,

Digitized by Google

en el que los fenómenos fagocitarios son siempre menos activos».

Si la mezcla del suero con la toxina queda sin acción cuando se trata de animales que no han sufrido la acción de otros gérmenes, es porque sus células fagocitarias gozan de toda su impresionabilidad y el suero puede estimular suficientemente su reacción contra la toxina, lo que no ocurre cuando la mezcla de toxina y suero se inyecta á otros animales cuyas células gastadas ya en anteriores experimentos, no tienen la vitalidad y la facultad de reacción que las de los anteriores. Por eso sucumben éstos á la acción de la toxina y quedan indemnes los primeros.

Si ni el suero, ni siquiera la más completa inmunización bastan para preservar al animal contra una dosis de toxina mucho menor que la que, inyectada por la vía hipodérmica ó intravenosa, resiste impunemente dicho animal, si esta dosis se inyecta en sus centros nerviosos, es porque en este caso la toxina, puesta desde luego en contacto con la célula nerviosa, se fija inmediatamente en ella, antes de que las células fagocitarias puedan destruirla. Si el suero inyectado directamente en los centros nerviosos cura algunas veces el tétanos declarado, es porque la toxina no ha llegado aún más que á determinadas células de dichos centros y no se ha difundi-

Digitized by Google

do por la totalidad de ellos. El suero preserva, en estos casos, las células no invadidas, y si las que lo habían sido no son indispensables para la vida, el animal cura, aunque sufriendo los efectos de la invasión de las que habían sido ya atacadas, y, por tanto, la perturbación de las funciones á ellas encomendadas.

Descubierta, pues, la terapéutica patogénica del tétanos experimental; probado hasta la evidencia que el suero antitetánico preserva á los animales de la acción mortífera de la toxina tetánica y de la del bacilo productor de la misma; probado que cura asimismo el tétanos si se administra el remedio mientras aquél se halla en el período de incubación, es decir, antes de que la toxina, introducida ya en su organismo, haya llegado á los centros nerviosos; probado también que el suero cura pocas veces el tétanos declarado, el tétanos, en el que es ya un hecho la fijación de la toxina en la célula nerviosa y la muerte de ésta, y que cuando logra curarlo por haberlo inyectado directamente en el cerebro del animal, sufre éste las consecuencias de la invasión de las células nerviosas que habían ya sido atacadas, preciso era tratar de aplicar á la clínica humana y á la clínica veterinaria los grandiosos descubrimientos de la experimentación.

Digitized by Google

Habían ya demostrado los estudios experimentales, por lo que á la clínica veterinaria se refiere, las grandísimas dificultades con que se tropieza para curar el tétanos declarado, y no permitían, en cambio, duda alguna acerca de la eficacia del suero como agente preservador del tétanos. No es fácil que naturalmente, y como consecuencia de una herida ó de una operación, se produzca en un animal un tétanos tan segura y tan rápidamente mortal como el que los investigadores producen en los que sirven para sus experimentos. Si el suero consigue proteger al animal contra el tétanos así introducido en su organismo, no era lógico suponer que no había de protegerle contra el tétanos más lento y menos mortífero que ocasionan los traumatismos tetanígenos.

Respecto á la clínica humana, la cuestión era ya más dudosa. Si bien es cierto que, bajo el punto de vista de la génesis de la infección, de la entrada del bacilo, de la manera de producir éste sus toxinas y de desarrollarse la enfermedad, no puede considerarse al hombre y al animal más que como medios vivos de cultura de otro ser viviente, como laboratorios mejor ó peor acondicionados para que aquél confeccione su toxina, como entidades orgánicas más ó menos susceptibles de sufrir la acción de las mismas y la reacción del suero, porque no puede

Digitized by Google

ponerse en duda la unidad de las leyes que rigen la vida vegetativa de uno y otro, tampoco puede negarse que las esenciales diferencias entre la vida de relación de ambos podrían acaso influir poderosamente en la evolución del mal y en la evolución de la reacción á verificar entre el germen de la enfermedad, sus productos, el suero destinado á combatirlos y la célula fagocitaria del animal ó del hombre.

Las diferencias de sensibilidad para la toxina diftérica entre las diversas especies de animales, la mayoría de las cuales son fuertemente impresionadas por dosis pequeñísimas de la misma, en tanto que otras, como las gallináceas, parecen llevar dentro de sí una resistencia á la acción del bacilo y de la toxina que ha dado lugar á que se las considere como refractarias á la misma, por idéntica razón que se considera refractarios á los cerdos contra la acción del veneno de las culebras venenosas, debían aumentar estas dudas. Ocurre con estos animales, á los que se considera como refractarios para determinadas infecciones, algo semejante á lo que sucede con los no refractarios cuando se los ha inmunizado previamente, algo así como si su organismo se defendiese por una acción espontánea contra la invasión del agente patógeno y de sus productos, del mismo modo que se defienden los inmunizados por medio de una acción provocada.

Digitized by Google

Muy bien pudiera haber ocurrido que, así como estas especies animales son refractarias á la acción de determinadas toxinas, fuera el hombre refractario á la acción de determinados sueros.

La aplicación á la clínica veterinaria y á la humana del descubrimiento de la terapéutica patogénica experimental del tétanos vino, sin embargo, á confirmar todos los hechos que aquélla había demostrado.

Se dirigió Nocard en Diciembre de 1894 á los veterinarios de Francia por medio de una circular, en la que les manifestaba que ponía á su disposición todo el suero antitetánico que pudieran necesitar. Alababa en ella la acción del suero, como medio terapéutico de prevenir y evitar el tétanos, y les aconsejaba que practicasen una inyección de 10 c. c. lo más pronto posible á todos los animales que hubieran sufrido un traumatismo sospechoso, ya fuese accidental ú operatorio, repitiendo la inyección en igual dosis á los doce ó quince días. A consecuencia de esta circular distribuyó entre sus colegas en el primer semestre de 1895 mil ochocientos frascos de suero, y he aquí lo que dice Landouzy acerca de los resultados obtenidos:

«Los datos que mi colega de la Academia ha podido procurarse acerca de los resultados obtenidos se refieren á 375 animales, cuyo total

Digitized by Google

se compone de 327 caballos, asnos y mulas, 47 corderos y un buey. Todos estos animales padecían, al ser sometidos al tratamiento, heridas accidentales ó quirúrgicas sospechosas de tetanígenas. Cierto número de ellos pertenecían á cuadras no sospechosas, pero la mayoría habitaban en establos ó en granjas que algún tiempo antes habían sido teatro de uno ó de varios casos de tétanos. Algunos se habían encontrado en contacto con otros animales atacados de esta enfermedad, y muchos habían sufrido el traumatismo en idénticas condiciones que otros á los que no se administró el suero y que sufrieron el tétanos.

»Pues bien, señores: los 26 veterinarios corresponsales de Nocard no perdieron ninguno de los 375 animales que trataron, y en cambio observaron, durante el mismo tiempo, 55 casos de tétanos en animales no inyectados: 29 caballos y 26 corderos.

»Por una parte, 55 animales traumatizados con 55 casos de tétanos; por otra, 375 con heridas sospechosas de tetanígenas que, tratados por el suero, no han suministrado un solo caso de tétanos: preciso es que el poder inmunizador del suero se halle verdaderamente á la altura que sus autores han anunciado, para que se haya podido lograr tal éxito.

»Si se reflexiona acerca de los detalles de la estadística de Nocard, los resultados impresio-

Digitized by Google

nan más aún que si se la considera en conjunto. Se observa, por ejemplo, que M. Picard, de Lourdon, ha perdido en cuatro años, 1891 á 1894, 15 caballos tetánicos en los que la enfermedad se presentó á consecuencia de la castración ó de la amputación de la cola. Observó 2 casos en 1891, 6 en 1892, 4 en 1893 y 3 en 1894. En 1895 tomó la precaución de someter á las inyecciones preventivas á todos los animales operados en las cuadras ó granjas en que anteriormente se habían presentado casos de tétanos, y no perdió ninguno de sus operados.

»M. Coret, de Aubervilliers, observa cada año, desde hace quince, de 30 á 40 casos de tétanos. Durante el primer semestre de 1895 sometió á las inyecciones preventivas de suero antitetánico á 54 caballos heridos por clavos en las calles, por pinchazos producidos por el herrador ó que presentaban heridas en los miembros, etc., y ninguno de estos animales padeció el tétanos.

»Ahora bien: durante el mismo semestre fué consultado acerca de 7 caballos atacados del tétanos, á consecuencia de traumatismos análogos, los cuales no habían sido sometidos á las inyecciones preventivas.

»M. Geller, de Garvin, luchando en Mayo de 1895 con una epidemia de tétanos que acababa de estallar en un rebaño de 49 corderos, recientemente castrados, se dirigió á Nocard, quien le

Digitized by Google

envió el suero necesario. Cuando llegó éste habían muerto ya 9 corderos. Se inyectaron 5 c. c. á cada uno de los 40 supervivientes; 2 murieron el mismo día y los 38 restantes no experimentaron alteración alguna en su salud. La epidemia terminó al día siguiente de la inyección.»

Hartenstein dice haber obtenido en el caballo resultados no ya preventivos, sino curativos del tétanos declarado, valiéndose, no del suero de un caballo inmunizado, sino del de un caballo atacado de tétanos manifiesto; pero no cuenta en su apoyo más que dos casos, y aunque ambos terminaron por la curación, no nos parece que dos casos sean suficientes para formar juicio.

En lo que se refiere á las aplicaciones de la clínica humana, se ha empleado contra el tétanos declarado en Italia y en Inglaterra la antitoxina sólida de Tizzoni y Cattani, polvo que extraen del suero de un animal inmunizado, evaporándolo en el vacío, con cuyo procedimiento obtienen un cuerpo pulverulento que se disuelve con facilidad en el agua destilada, en el momento de ir á practicar la inyección. Cada gramo de este polvo representa 10 c. c. de suero.

En Francia, Alemania y Austria se han practicado también multitud de aplicaciones del suero preparado por Vaillard y Roux y de la misma antitoxina de Tizzoni y Cattani en casos de tétanos declarado, limitando en unos casos todos

Digitized by Google

los procedimientos terapéuticos á las inyecciones del suero, y haciéndolas acompañar en otros del tratamiento síntomático clásico del tétanos (cloral, morfina, bromuros, etc.).

Los resultados han sido muy contradictorios, y no permiten en verdad forjarse ilusiones acerca de la curación del tétanos manifiesto, pues si bien es cierto que se ha logrado curar varios casos de tétanos confirmado y aun en enfermos en los que se empleó el suero cuando hacía ya bastantes días que se habían presentado las manifestaciones tetánicas, no lo es menos que la mayoría de los casos en que se logró la curación eran de tétanos de forma lenta, y sabido es que en estas formas es en las que algunas veces se obtienen curaciones espontáneas ó producidas por la ayuda prestada al enfermo con la medicación sintomática, empleada también en algunos de los enfermos á que aludimos como auxiliar de la terapéutica patogénica.

En cambio, en la gran mayoría de los casos la enfermedad siguió invariablemente su curso, á pesar de las inyecciones, y terminó con la muerte del enfermo.

Estos resultados de la aplicación del suero á la clínica del tétanos declarado son la más explícita confirmación de lo anunciado por los estudios experimentales de su terapéutica patogénica. En el tétanos natural, como en el tétanos

Digitized by Google

experimental, fracasa la terapéutica patogénica cuando se aguarda para emplearla á que hayan sobrevenido las manifestaciones tetánicas, á que la célula nerviosa, impregnada ya por la toxina, haya perdido su vitalidad. Sólo en los casos en que, ó porque la toxina elaborada por el bacilo tiene menos actividad, ó porque el individuo presenta condiciones especiales de defensa y aun después de impregnadas sus células no lo son en grado tal que queden aniquiladas, empieza la reacción muy lentamente, la célula, no muerta todavía, aunque gravemente enferma, va volviendo poco á poco á la salud, va recobrando su vitalidad y sus facultades, lucha, y al fin y al cabo consigue vencer, aunque á costa de mucho tiempo y grandes fatigas.

Pero en los pocos casos en que se llega á este resultado, no es posible atribuírselo á la aplicación del suero, desde el momento en que sabemos que no todos los casos de tétanos son mortales, ni aun abandonados á sí mismos ó sometidos á la terapéutica sintomática de nuestros antecesores. Algunos, aunque pocos (del 8 al 10 por 100), se curan, y siendo esto así, no existe razón alguna para que apliquemos al suero estas especies de milagros que ya antes se realizaban y se realizan también ahora, sin necesidad de su intervención, aunque parece también innegable que la acción del suero ha aumentado el

Digitized by Google

número de ellos, disminuyendo la mortalidad, según recientes estadísticas.

Si el número y la clase de células nerviosas impregnadas por la toxina no es incompatible con la vida, y ya sea espontáneamente, ya sea por medio del suero, se logra evitar la difusión del veneno en las células nerviosas no impregnadas aún por ella, el tétanos podrá curarse; pero lo más que puede atribuirse al suero en estos casos es una continuación de su acción preventiva, en el sentido de que, estimulando á la célula fagocitaria á la destrucción del exceso de toxina que había de impregnar las células nerviosas aun intactas, evita esta impregnación. Si la toxina ha impregnado gran número de células ó algunas de las que son indispensables para la vida, el tétanos no se puede curar ni sin suero ni con él.

Lo mismo decimos respecto á las inyecciones intracerebrales de suero empleadas recientemente como tratamiento curativo del tétanos declarado, partiendo de los hechos descubiertos en los estudios experimentales. Los resultados han sido muy varios y han venido también á comprobar lo que ya había adelantado la experimentación, ó sea que las inyecciones intracerebrales de suero preservan con más rapidez y seguridad las células nerviosas no impregnadas, y, por tanto, evitan la muerte si las que han sido ya atacadas no son absolutamente indispensa-

Digitized by Google

bles para la continuación de la vida, pero nada logran si la toxina ha invadido aquellas á cuyo funcionamiento está íntimamente ligada la existencia del individuo.

La acción del suero es condicional. Para lograrla es preciso que se ejerza antes de que la toxina alcance los centros nerviosos y los intoxique. También es condicional la acción de la toxina. Tampoco desarrolla ésta su acción en la célula muerta, en el cadáver, ni siquiera en el organismo vivo cuya célula nerviosa está debidamente protegida por la célula fagocitaria estimulada y auxiliada por el suero.

Es indispensable, por tanto, ya que no ha de tratarse de inmunizar á la humanidad entera cada cinco ó seis semanas, por si, *por casualidad,* hubiese alguno de sus individuos de sufrir una herida, y por si, *casualmente* también, hubiera de penetrar por ella el bacilo de Nicolaïer; es indispensable, decimos, tratar de curar el tétanos mientras se halla en su período de incubación, mientras es susceptible de curarse, mientras las células nerviosas no han sido aún alteradas ó aniquiladas por la toxina.

La dificultad estriba en la imposibilidad de diagnosticar el tétanos en ese período de incubación. Ni en las heridas tetanígenas naturales, ni en las inoculaciones verificadas al producir el tétanos experimental, ni en los heridos que han

Digitized by Google

de ser naturalmente tetánicos, ni en los animales que se sabe que van á serlo porque se les ha inoculado el tétanos, se observa síntoma alguno que haga sospechar, ni siquiera presentir, el próximo desarrollo de tan terrible enfermedad, que sólo se da á conocer cuando el suero no puede ya obrar sobre ella.

No queda, pues, otro recurso que aplicar á la clínica humana el procedimiento aconsejado por Nocard en la clínica veterinaria, cuyos inmejorables resultados están en perfecto acuerdo con lo que nos enseñan los trabajos experimentales acerca de la preservación de la toxemia tetánica, de su curación cuando, aunque dentro ya del organismo el bacilo ó la toxina, no ha impregnado aún ésta los centros nerviosos, y de la imposibilidad de curarle cuando dichos centros han sido ya impregnados por la toxina.

Así lo ha entendido gran número de distinguidos cirujanos franceses, que proceden á aplicar preventivamente las inyecciones de suero, en cantidad de 10 c. c., y á repetirlas dos ó tres veces en el espacio de ocho ó diez días, á todos los que ingresan en sus clínicas con heridas rozadas por la tierra ó que han estado en contacto con ella ó con abono de animales, y á aquellos cuyas heridas han sido causadas por instrumentos ó proyectiles que se hayan encontrado en iguales condiciones ó por útiles de jardinería ó de labranza.

Digitized by Google

Los que así lo han hecho se encuentran satisfechos de haber seguido esta conducta, con la que no han vuelto á observar casos de tétanos en sus clínicas, en las que eran antes relativamente frecuentes. Así lo afirma Bazy en una comunicación que dirigió á la Sociedad de Cirugía en Febrero de 1896.

Dada la completa inocuidad del suero y lo irremediable del mal después de declarado el tétanos, no puede menos de considerarse este modo de proceder como altamente prudente y beneficioso, pues es bien preferible practicar *inútilmente* por *innecesarias* las inyecciones inofensivas de suero á cien heridos, á sufrir la pena de ver desarrollarse el tétanos en uno solo, por haber descuidado esta inocente precaución.

El Dr. Llorente es también partidario de esta práctica, según manifiesta en nota que dice así:

«Dada la inocuidad é indiscutible poder preventivo del suero antitetánico, el médico ó el cirujano debe practicar una inyección en todos aquellos casos de traumatismo que exponen al tétanos, pues si bien es cierto que el número de atacados por esta enfermedad ha disminuído con la asepsia y antisepsia, no lo es menos que las heridas que han estado en contacto del suelo, etc., antes de ser sometidas á la antisepsia, pueden haber servido de puerta de entrada al germen, cuyas consecuencias no podrán evitar las curas subsi-

Digitized by Google

guientes. En las resecciones intestinales y en las grandes operaciones de la cavidad abdominal, es preciso no olvidar que es posible la presentación de un tétanos de origen intestinal ó visceral, por la posibilidad de anidarse el bacilus específico en los intestinos y favorecer su desarrollo los traumatismos quirúrgicos. No hace mucho se presentó un caso de tétanos mortal á consecuencia de una extirpación de la matriz.»

Resulta, en resumidas cuentas, evidente, tanto de las conclusiones suministradas por los estudios experimentales, como de los resultados de la clínica, que el suero inmuniza contra el tétanos; que preserva asimismo del tétanos, cuando se administra antes de que estallen las manifestaciones de éste; que no cura, sino raras veces, el tétanos declarado; que la teoría y la práctica, de común acuerdo, aconsejan que se proceda á inyectar el suero lo más pronto posible, después de producida la herida sospechosa de tetanígena; que cuando se trate de un enfermo en el que el tétanos esté ya declarado, deben practicarse las inyecciones intracerebrales de suero, aunque con pocas esperanzas de éxito en los casos de forma aguda y algunas más en los de forma lenta; que la acción inmunizadora y preservadora del suero no consiste en que éste destruya la toxina ó la neutralice, sino que se trata de una acción dinámica sobre la célula fagocitaria, que es

Digitized by Google

la que, á su vez, destruye la toxina; que esta acción es constante si el suero obra sobre células dotadas de toda su vitalidad, tan constante que constituye su carácter distintivo, y, por tanto, que son adquisiciones definitivas de la ciencia la posibilidad de la inmunización contra el tétanos y de la preservación del mismo.

Si se reflexiona acerca del modo de producirse la inmunización contra el tétanos, así como todas las inmunizaciones contra las toxemias y aun contra las septicemias de origen microbiano, no puede desconocerse que tiene muchos puntos de semejanza con lo que se sabe desde muy antiguo acerca de la tolerancia para los venenos vegetales y minerales. Me refiero á la impunidad con que determinados individuos absorben cantidades enormes de medicamentos, una de cuyas dosis bastaría para matar á muchos individuos de su especie, si las absorbieran sin previa preparación. Aparte de los orientales, que hacen del opio una de las necesidades de su vida; de los habitantes de algunos países excesivamente montañosos, que ingieren grandes cantidades de arsénico por la resistencia que les presta para sus ascensiones; de las cantidades del mismo veneno que algunos gitanos administran á las caballerías para darles un falso aspecto de robustez y fortaleza, y de otros muchos hechos análogos que podríamos citar, observamos dia-

Digitized by Google

riamente á morfinomanos cuya tolerancia para dosis inmensas de este medicamento y cuya necesidad imperiosa del mismo son verdaderamente sorprendentes. Llegan á adquirir esta tolerancia de un modo gradual, muy parecido en esta gradación al empleado para la inmunización de los animales y, así como éstos sufren la reacción producida por las primeras dosis de toxina y luego llegan á absorber dosis cada una de las cuales sería mortal para muchos individuos de su especie, sin experimentar reacción alguna, así aquéllos sienten las molestias al par que los beneficios que les producen las primeras y pequeñísimas dosis de morfina, y luego necesitan irlas aumentando gradualmente para recoger éstos sin sentir ya aquéllas, hasta que llegan á absorber dosis enormes, con necesidad cada vez más urgente y beneficio más escaso y menos duradero.

Creemos que esta tolerancia para dosis mortales de venenos no es tal tolerancia, sino aumento de resistencia, cuya explicación está en la reacción de la célula, en que el estímulo que ésta recibe con las primeras dosis la dispone para reaccionar contra otras dosis mayores, y como éstas van siempre en progresión creciente, en la misma progresión crece el estímulo y crece la resistencia. Cierto es que, al fin y al cabo, llegan estas crecientes dosis de veneno á

Digitized by Google

causar la muerte; pero no la causan como la ocasiona el veneno cuando se administra de pronto y en la dosis necesaria á un individuo no preparado por dosis anteriores, sino que la producen por el desgaste del organismo en la constante lucha de acción y reacción. La prueba es que si uno de estos individuos consigue curar de su morfinomanía y llegar á la supresión de la morfina, recobra la salud, á pesar de la enormidad de las dosis absorbidas.

No sabemos lo que ocurriría con un animal inmunizado contra la toxina tetánica ú otra, si se continuara administrándole durante años y años dosis crecientes de toxina; pero no parece falto de razón pensar que probablemente sucumbiría, no á la acción de la toxina, sino al aniquilamiento producido por la continuada lucha de acción y reacción.

Tampoco nos parece fuera de razón suponer que la sangre ó el suero de un individuo, al que podría considerarse como inmunizado contra uno de estos venenos vegetales ó minerales, sería susceptible de preservar á otro contra la acción de idéntico veneno ó de proporcionarle al menos mayores facultades de resistencia contra el mismo. No sólo ha demostrado Ehrlich, en sus estudios experimentales de las toxi-albúminas, la certeza de esta presunción en lo que á la abrina y la ricina se refiere, sino que ha probado que

Digitized by Google

la descendencia de los animales inmunizados contra dichos venenos vegetales adquiere también la inmunidad contra los mismos.

También sabemos que ciertas razas han permanecido naturalmente inmunes contra determinados venenos animales. Tal ocurría, por ejemplo, á los Psylos, tribu africana cuyos individuos gozaban naturalmente de tal inmunidad contra el veneno de toda clase de culebras, que consideraban dicha inmunidad como un carácter distintivo de los individuos de su raza.

Acerca del modo como habían adquirido esta inmunidad, no es aventurado suponer que había sido lograda por sus antecesores y sostenida luego por ellos por medio de la ingestión de culebras venenosas, ó por el hecho de hacerse morder por ellas periódicamente, conociendo como conocemos las prácticas que se han empleado empíricamente desde la más remota antigüedad, y que continúan empleando aún hoy ciertas tribus indias de Méjico y los naturales de Mozambique y de la Guyana, los cuales se vacunan con el veneno extraído de ciertas especies de culebras y adquieren una inmunidad más ó menos duradera, la que prolongan mediante nuevas inoculaciones, y la que, según afirman, transmiten á sus descendientes.

Todos estos hechos empíricamente conocidos antes y científicamente demostrados hoy, en lo

Digitized by Google

que se refiere á las toxinas de origen animal, prueban que es una sola la ley que preside á la inmunización, prevención y curación de las infecciones y de las intoxicaciones, cuyos agentes no obran químicamente ó por razón de materia destruyendo órganos ó tejidos, sino por acción dinámica y de alteración de funciones.

En estos últimos hay que considerar dos elementos: la acción de fuerza del veneno que altera profundamente el funcionamiento del organismo, y la acción de resistencia del individuo, ó sea la reacción que éste opone á la acción del veneno.

Es fijo el primero de los factores en igualdad de cantidad é igualdad de virulencia. Es variable el segundo en cada individuo porque depende de su perfecto ó imperfecto estado de integridad orgánica y funcional y de otras circunstancias que, reunidas, constituyen la resistencia vital del mismo. Esta resistencia vital se aumenta con el hábito que el organismo adquiere de reaccionar contra el agente, y el medio de constituir este hábito consiste en someter al organismo á la acción del agente, en condiciones de cantidad ó de virulencia que no lleguen á ocasionar la muerte del individuo. Cuando, por efecto de estas acciones y reacciones, llega el organismo á soportar impunemente ó poco menos, grandes dosis del agente morbífico, es que

Digitized by Google

ha adquirido tal fuerza de reacción contra el mismo, que el agente ha dejado de alterar su funcionamiento y no obrará en adelante, y durante cierto tiempo, más que como un estimulante de la reacción del organismo contra él.

No es esto lo que ocurre con las substancias que obran químicamente por una acción de materia, como sucede con los venenos cáusticos ó destructores de órganos ó tejidos. Contra éstos no hay reacción posible. No se trata en ellos de acciones biológicas, sino de acciones destructoras de la materia organizada y aun de la inorgánica. Lo mismo obran sobre el vivo que sobre el cadáver, abstracción hecha de las condiciones físicas de dureza, permeabilidad, etc., y de las condiciones químicas de combinación, neutralización, etc.

Trátase en los primeros de funciones ó de hechos puramente biológicos, y de hechos físicos ó químicos en los segundos.

Es preciso, pues, recurrir, para combatir los desórdenes biológicos ocasionados por los primeros, á funciones también biológicas, á la reacción que sólo puede verificar la célula viva, única también sobre la que se ejerce la acción del agente y única que puede determinar su neutralización ó su destrucción. Los destrozos causados por los segundos son y serán siempre irremediables, mientras no haya forma de sustituir los tejidos que químicamente han destruído.

Digitized by Google

CAPÍTULO III

SEROTERAPIA ANTIDIFTÉRICA

Etiología y patogenia de la difteria, experimentalmente comprobadas.—Difterias asociadas experimentales; difteria primitiva, difteria secundaria é infecciones mixtas.—Formas clínicas de la difteria pura y de las difterias asociadas.—Terapéutica patogénica experimental de la difteria experimental.—Suero antidiftérico.—Aplicaciones de la terapéutica patogénica experimental á la clínica.—Estadísticas.—Impugnaciones á la terapéutica patogénica.—Estado actual de la cuestión.—Interpretaciones del modo de obrar el suero.—Preservación de la difteria y terapéutica patogénica de la difteria pura y de las difterias asociadas.—El suero antidiftérico en el tratamiento del ozena.

El carácter epidémico y contagioso de la difteria había hecho sospechar á nuestros predecesores su verdadera naturaleza, por más que no les fuera posible precisarla y menos demostrarla. Samuel Bard anunció el año de 1784 que se transmitían por contagio las *anginas sofocantes,* y tanto Bretonneau, que afirmó por primera vez la especificidad de la difteria y la identidad entre ésta y el crup, como Trousseau y Peter confirmaron la transmisibilidad de la misma, á pesar de que, habiendo frotado estos

Digitized by Google

últimos autores con falsas membranas diftéricas sus propias gargantas, no se desarrolló en ellos la difteria.

En 1861 observó Laboulbène la existencia de microorganismos en las pseudo-membranas diftéricas, pero no la concedió valor etiológico. A Klebs pertenece la gloria de haber descubierto el agente específico de la difteria, que fué luego muy estudiado por Löefler, aunque tampoco consiguió éste demostrar experimentalmente su especificidad.

Roux y Yersin fueron los que lograron demostrarla de un modo indiscutible, é hicieron del dominio público sus estudios en tres Memorias publicadas en los años de 1888, 1889 y 1890.

En la actualidad es fácil reproducir experimental y voluntariamente los síntomas y las lesiones de la difteria humana, inoculando á los animales cultivos puros del bacilo diftérico.

Si se toca suavemente una mucosa sana de un pollo ó de un conejo con un pincel empapado en una cultura del bacilo de Klebs-Löefler, no se producen en ella las pseudo-membranas diftéricas; pero si se toma la precaución de irritar, congestionar ó escoriar previamente la citada mucosa y se pasa luego por ella el pincel empapado en la misma cultura, se obtiene constantemente la presentación de las falsas membranas, ya se trate de la mucosa faríngea, de la vulvar,

Digitized by Google

de la conjuntiva ó de otra cualquiera. Las mismas falsas membranas aparecen en cualquier punto del tegumento externo, con tal de que se haya denudado ó erosionado la piel antes de tocarla con el pincel empapado en la cultura.

Si se practica la traqueotomía á un conejo y se le inocula dicha cultura en la tráquea, se determina la producción en dicho animal del conjunto sindrómico del crup con la tumefacción de los tejidos y los ganglios del cuello y la muerte rápida por asfixia.

Si se introduce debajo de la piel de los conejos, conejillos de Indias, pollos, pichones, perros, etc. (exceptuando las ratas y los ratones, que son hasta cierto punto refractarios), cantidades determinadas y en relación con su peso de la referida cultura, el animal así inoculado muere rápidamente, siendo de notar que, por el contrario de lo que ocurre en la inoculación de otros agentes infecciosos, no se observan en los puntos en que se han inoculado las culturas diftéricas los fenómenos de reacción del organismo que se manifiestan por el aumento de los glóbulos blancos destinados á la fagocitosis, la dilatación vascular y la mayor actividad circulatoria, por los síntomas flogísticos, en una palabra. El bacilo de Klebs-Löefler produce, por el contrario, un edema blanco necrótico, en el que las lesiones que dominan son las degenerativas,

Digitized by Google

constituídas por la necrosis de las células, acompañada ó producida por la constricción de los vasos que alcanza á la zona más ó menos extensa que rodea al foco de inoculación. Estas inoculaciones no determinan tampoco en ningún caso la producción de pus.

Si se practica la inoculación de la cultura por inyección intravenosa, el animal muere también rápidamente.

La producción experimental de las parálisis diftéricas se logra asimismo, como lo han demostrado Roux y Yersin, por medio de inoculaciones de dicha cultura en la faringe, ó la tráquea, ó hipodérmicas, ó intravenosas, con tal de cuidar de que la dosis de cultura sea insuficiente para producir la muerte rápida. Las parálisis suelen empezar en los conejos y los perros por las patas posteriores, á las que algunas veces quedan limitadas; pero lo más frecuente, lo casi seguro es que invadan rápidamente el tronco, el cuello y los miembros anteriores, y extendiéndose después á los centros nerviosos y á las vísceras, determinen la muerte del animal por parálisis pneumo-bulbar ó cardíaca.

Los hechos experimentales prueban, pues, de un modo claro é indubitable que el bacilo de Klebs-Löefler es el agente productor de la difteria y la única causa eficiente de la misma, y esta prueba experimental de la etiología de la

Digitized by Google

difteria se halla corroborada con lo que nos enseñan la Clínica y la Bacteriología, la primera presentándonos la sintomatología de la difteria en perfecto acuerdo con la sintomatología de las diversas inoculaciones experimentales del bacilo de Klebs-Löefler, y la segunda demostrándonos la constante presencia de éste solo ó asociado con otros microbios en las falsas membranas diftéricas y en la mucosa de la faringe que no está cubierta por las pseudo-membranas.

La necesidad de producir previamente una excitación flogógena ó una escoriación en las mucosas para lograr la acción del bacilo, explica que los autores antes citados pudieran frotar impunemente sus gargantas con membranas diftéricas, y explica asimismo que, en las epidemias de difteria, sean atacados por la enfermedad aquellos individuos cuyas mucosas están inflamadas ó irritadas por estados catarrales ó congestivos ó por la acción anterior ó simultánea á la del bacilo de Klebs-Löefler de otros microorganismos que determinan en ellos procesos flogógenos y muy principalmente los niños, en los que el epitelio de las mucosas es más tenue, y por consiguiente se destruye ó altera con mayor facilidad. En este sentido de favorecer la producción de estados flogógenos ó en el de condiciones en las cuales se exalta la virulencia del bacilo ó se coloca el terreno en favorables con-

Digitized by Google

diciones para su cultivo, pueden considerarse como *causas ocasionales* ó *determinantes* de la producción de la difteria los climas, las estaciones, la edad del sujeto, las enfermedades infecciosas febriles, y muy principalmente el sarampión, la escarlatina, la coqueluche y la fiebre tifoidea, el quebrantamiento físico ó intelectual, las grandes preocupaciones y fatigas, la diabetes, etc., etc.; pero es evidente que el bacilo de Klebs-Löefler es á la difteria lo que el bacilo de Nicolaïer es al tétanos; que ni puede haber tétanos sin bacilo de Nicolaïer, ni puede haber difteria sin bacilo de Klebs-Löefler.

Roux y Yersin han sostenido y sostienen, conformes con la opinión de Löefler, que la difteria es una toxemia muy parecida al tétanos en su patogenia, que el bacilo no se difunde, que no se le encuentra más que en las falsas membranas y en sus alrededores, y que rarísima vez se le halla en los órganos ó en la sangre de las personas que han sucumbido á la difteria, y cuando se le encuentra es en bien escasas proporciones, ó sea que el bacilo no pulula en los órganos y que su desarrollo queda limitado al punto de su inoculación. Wosch, Wright y otros sabios, y entre ellos Barbier y Richardière, afirman, por el contrario, haber encontrado en gran número de autopsias de niños muertos de difteria, el bacilo de Klebs-Löefler en varios órganos (sangre, pul-

Digitized by Google

mones, bazo y, frecuentemente, en el bulbo y la protuberancia).

Barbier encontró los bacilos nueve veces en los centros bulbo-protuberanciales y cuatro en los ganglios. Los estudios de Richardière vinieron á confirmar los resultados de los de Barbier, y de unos y otros dedujo éste que, bajo ciertas influencias, entre las que es preciso colocar la de otros agentes ó venenos microbianos que obran al mismo tiempo ó con anterioridad, el bacilo diftérico puede invadir los tejidos y crear en los órganos focos de intoxicación tanto más temibles, cuanto que escapan á nuestra vista y son independientes de la marcha y del aspecto de la angina; que ya sean arrastrados estos bacilos por la corriente sanguínea, á nivel de las amígdalas ó de la faringe, cosa que cree poco probable, ó que lleguen á los órganos incluídos en los fagocitos que no han podido destruirlos, ó que emigren hasta ellos siguiendo la dirección de las vainas perilinfáticas ó nerviosas, es lo cierto, según dicho autor, que constituyen en las vísceras y en los centros nerviosos verdaderos focos de infección, cuya cultura produce microbios dotados de grandísima virulencia. En algunos casos se ha encontrado el bacilo virulento en el bulbo, cuando no existía ya en las vías aéreas.

He aquí la opinión del Dr. Llorente acerca del asunto:

Digitized by Google

«Los trabajos de Barbier y G. Ulmann referentes al paso del bacilo al torrente circulatorio necesitan confirmación. Un defecto de técnica puede haberles hecho incurrir en afirmaciones exageradas. La asociación del estreptococo al bacilo diftérico favorece el paso de éste al torrente circulatorio.»

En vista de estas contradictorias opiniones, emprendió Metin, por consejo de Roux, una serie de experimentos, de los que resulta que el bacilo diftérico, introducido en estado de pureza en el sistema venoso de un conejo, no pulula en los órganos; que no se le encuentra en ellos más que en forma de unidades aisladas y sumamente raras, y que sólo en los casos en que la autopsia se practica mucho tiempo después de la muerte del conejo, se logra encontrar el bacilo más ó menos abundantemente en la sangre y los órganos, acompañado de otros microorganismos que han pasado á los mismos desde el intestino.

Otros experimentos del mismo Metin demuestran que el bacilo diftérico, introducido en la sangre del conejo, desaparece de ella de media á una hora después de la inoculación; que, pasado este tiempo, el bacilo es englobado por los fagocitos, en los que se le puede encontrar mal coloreado en las primeras horas siguientes, pues, algunas después de la inoculación,

Digitized by Google

se transforma en granulaciones eosinofilas; que en el bazo y en los demás órganos los bacilos son muy raros en las veinticuatro horas siguientes á la inoculación; que se los encuentra más frecuentemente en estos órganos, aunque siempre en estado de unidades aisladas, cuando progresa el envenenamiento y se aproxima la muerte, y, por último, que la inoculación de una mezcla de bacilos de Löefler con estreptococos ó estafilococos, determina la no desaparición de el primero de la sangre y su aparición en los órganos, en los que se le encuentra siempre cuando está asociado. El resultado de todos estos experimentos de Metin puede resumirse en estas dos proposiciones: 1.ª El bacilo de Löefler no pulula en los órganos cuando se ha introducido aisladamente en el organismo. 2.ª Para encontrarle en la sangre y en los órganos es preciso no practicar la autopsia hasta bastante tiempo después de la muerte, ó introducirle asociado con otros microorganismos, tales como el estreptococo ó el estafilococo.

Esta aparición del bacilo en la sangre y en los órganos, resultado casi seguro de las asociaciones microbianas de que luego nos ocuparemos, aclarará tal vez la explicación de algunos puntos de la patogenia y de la compleja sintomatología de las difterias asociadas, y servirá acaso para explicarnos algunos fenómenos que

Digitized by Google

se presentan rara vez en los casos de difteria pura; pero no es preciso apelar á ella para que resulte perfectamente clara la patogenia de esta última.

En efecto; si se hacen desaparecer por filtración en el de Chamberland los microbios de una cultura pura de difteria, se obtiene un líquido claro exento de todo microorganismo en el que se halla la toxina diftérica; si se inyecta á un conejillo de Indias una cantidad determinada de este líquido, el animal muere á las pocas horas; si se rebaja la dosis ó se emplea líquido procedente de una cultura más reciente ó menos virulenta, la muerte sobreviene con menos rapidez y á consecuencia de parálisis idénticas á las que se producen inyectando las culturas no filtradas; si se inoculan á un animal, durante varios días seguidos, pequeñísimas dosis de estas culturas filtradas, se producen constantemente las parálisis diftéricas; si se frota suavemente con este caldo venenoso la mucosa faríngea, vulvar ó conjuntival de un animal, habiendo tomado antes la precaución de congestionarla ó escoriarla, se producen con seguridad en ella las falsas membranas diftéricas; lo mismo ocurre en cualquier superficie tegumentaria en que se haya denudado la piel; si se practica una inoculación intracerebral de esta toxina diftérica en dosis pequeñísima é incapaz de producir la muerte al

Digitized by Google

mismo animal si se le administrara en inyección hipodérmica ó intravenosa, se producen en él las parálisis á las doce horas y la muerte poco después, encontrándose en la autopsia las lesiones ordinarias de la difteria, á saber: lesiones manifiestas de los nervios motores de los órganos paralizados (degeneración de la mielina, etc.), lesiones de los riñones y de las cápsulas suprarrenales, derrame de serosidad en las pleuras, etc., siendo bien interesante y bien significativo el hecho puesto de manifiesto en los estudios de Roux y Borrel de que los conejos y conejillos inmunizados contra la acción de la toxina diftérica y que resisten impunemente dosis enormes de la misma introducidas por medio de inyecciones hipodérmicas, sucumben si se les introduce una pequeña cantidad de toxina en el cerebro. «La enfermedad es entonces (dicen los referidos autores) exclusivamente nerviosa, dura mucho más tiempo y en la autopsia no se encuentra la congestión de las cápsulas suprarrenales ni el exudado pleurítico. Todos los órganos estaban protegidos por la antitoxina, menos la célula nerviosa.»

Estos hechos están perfectamente comprobados por experimentos de multitud de investigadores, entre los que son notabilísimos los ya mencionados de Roux y Borrel, y los de Morax y Elmassian, en su estudio acerca de la

Digitized by Google

acción de la toxina diftérica sobre las mucosas.

Valiéndose estos últimos autores de una toxina diftérica que mataba á un conejillo de Indias de 500 gramos de peso, á la dosis de un centésimo de centímetro cúbico, consiguieron reproducir exactamente el aspecto clínico de la conjuntivitis diftérica, sin previa erosión ni inflamación de la conjuntiva y mediante instilaciones de una disolución de la toxina, practicadas con un cuentagotas y repetidas cada tres minutos durante diez horas, es decir, manteniendo la toxina en contacto casi continuo con la mucosa normal. De estos experimentos, cuyo interés es grandísimo, y del examen histológico de los ojos de los animales así infectados, han deducido dichos inteligentísimos investigadores que todas las lesiones locales que se observan en la difteria pueden atribuirse á la sola acción de la toxina, cuya toxina puede perfectamente ser absorbida por una mucosa que se halle en su absoluta integridad y sin haber sufrido alteración alguna, con la única condición de que el veneno continúe actuando sobre ella un tiempo determinado.

Respecto á la producción de los fenómenos generales y de la muerte, bien evidente resulta de los estudios experimentales que puede ocasionarlos la toxina sola, sin intervención alguna del bacilo.

Parécenos que basta lo expuesto para dejar

Digitized by Google

demostrado que el bacilo de Klebs-Löefler penetra en el organismo por las mucosas ó las aberturas tegumentarias que se hallan en condiciones favorables para recibirle; que así como el bacilo de Nicolaïer fabrica la toxina tetánica, fabrica el de Löefler la toxina diftérica; que el bacilo, cuando no se halla asociado con otros microbios, se establece en las inmediaciones de su puerta de entrada; que fabrica en ellos su toxina; que determina la producción de pseudomembranas, no acompañadas de fenómenos flogísticos ni de supuración de los tejidos; que al difundirse esta toxina por el organismo é impregnar las células nerviosas, las cápsulas suprarrenales, y los demás órganos, determina la muerte por efecto de la intoxicación, á no ser que las manifestaciones locales la ocasionen antes por asfixia mecánica, y por tanto, que la patogenia de la difteria pura resulta tan perfectamente comprobada por los estudios experimentales, como su etiología.

Esta clarísima comprobación experimental de la etiología y de la patogenia de la difteria pura experimentalmente producida, exactamente adaptable á los casos en que naturalmente se produce la difteria por la sola intervención del bacilo de Klebs-Löefler, no puede en cambio satisfacer la aspiración científica cuando se trata de darnos cuenta de la patogenia de las difterias

Digitized by Google

asociadas. Son muy distintas las condiciones de la etiología y de la patogenia en ambos casos. En los estudios experimentales está en nuestra mano producir la difteria con aquello que sabemos que la produce, y con ello sólo. Cuando naturalmente se presenta lo hace en condiciones muy varias y dependientes de múltiples causas que influyen poderosamente en su desarrollo y en su marcha, en su sintomatología y en su terminación. La génesis, el desarrollo y la marcha de la difteria experimental pueden ser únicos, si deseamos que lo sean. La génesis, el desarrollo y la marcha de la difteria clínica son múltiples.

Veamos lo que los estudios experimentales nos dicen acerca de las difterias asociadas.

Si en vez de inocular á los animales cultivos puros del bacilo de Klebs-Löefler se los inoculan trozos de falsas membranas de difteria humana, en los que además de dicho bacilo existen otros microorganismos, los resultados que se obtienen son muy inconstantes. Con algunas de ellas los animales mueren, con otras enferman más ó menos gravemente y con otras no parecen experimentar molestia alguna. Si se aisla, como lo ha hecho Barbier, el estreptococo que acompaña al bacilo de Klebs-Löefler en ciertas difterias sépticas y se inocula su cultura á conejillos de Indias, éstos mueren más rápidamente

Digitized by Google

que sus congéneres inoculados con culturas del bacilo de Klebs-Löefler, procedente del mismo enfermo, y en la autopsia de los inoculados con el estroptococo se observa casi siempre la peritonitis local ó generalizada, y muchas veces la pleuresía y la pericarditis. Si se toca la mucosa vaginal de una hembra de esta especie con la cultura del estreptococo, se produce una vaginitis con flujo muco-purulento, en tanto que si la frotación se hace con la cultura del bacilo de Klebs-Löefler no se observa efecto alguno, á no ser que este último toque se practique durante el curso de la vaginitis provocada por la cultura estreptocóccica ó después de que ha evolucionado dicha vaginitis, pues en tal caso se desarrolla una vaginitis diftérica con producción de pseudo-membranas que mata frecuentemente el animal en pocas horas; si se pone en contacto la mucosa vaginal con la mezcla de ambas culturas, se produce la misma vaginitis diftérica, mortal la mayor parte de las veces.

Barbier ha puesto en evidencia las diferentes manifestaciones locales que ocasiona la inoculación del bacilo de Klebs-Löefler y la de otros microbios sépticos. A este fin ha inoculado á un conejo una cultura del bacilo de Löefler, y á otro una cultura de estreptococos ú otros microbios sépticos, y para hacer resaltar más los resultados, ha inoculado á un mismo conejo los

Digitized by Google

microbios sépticos en un lado del vientre y el de Klebs-Löefler en el otro, comprobando que en tanto que el estreptococo y los microbios sépticos producen siempre fenómenos flogísticos y supuración de los tejidos en el punto en que se inoculan, no determina jamás ni los unos ni la otra el bacilo de Klebs-Löefler.

La exaltación de la virulencia del bacilo de Klebs-Löefler, por su asociación con el estreptococo, está demostrada por los experimentos de Roux y Yersin, cuyos experimentadores han conseguido devolver la virulencia á un bacilo diftérico debilitado, cultivándole en contacto con un estreptococo virulento procedente de una erisipela. También lo está por los de Bernheim y Bonhoff, que prueban que el estreptococo favorece el desarrollo del bacilo de Klebs-Löefler en las culturas y que aumenta su virulencia. Los de Bernheim demuestran asimismo que los productos de nutrición del estafilococo favorecen el desarrollo del bacilo diftérico, y los de Blasi y Russo Travali que la inoculación simultánea al conejillo de Indias del bacterium coli y del bacilo de Klebs-Löefler es más rápidamente mortal que la del bacilo solo.

La Bacteriología nos enseña que tanto el estreptococo como el estafilococo y otros microbios son huéspedes habituales de la boca y de las fosas nasales de individuos cuya salud es

Digitized by Google

perfecta, pero también nos dice que en la denominación general de estreptococo se hallan comprendidas muchas especies, no bien clasificadas todavía y cuya virulencia es muy variable, así como que los mismos microbios que habitualmente residen en estas cavidades, sin provocar alteración alguna en la salud, pueden hacerse patógenos en un momento dado y merced á circunstancias no bien estudiadas aún.

Ahora bien: Barbier ha encontrado en falsas membranas diftéricas dos clases distintas de estreptococos: el que habitualmente reside en la boca y otro que se distingue de él, no sólo por la exaltación de su virulencia y porque las colonias que produce su cultura son mucho más numerosas, sino porque no permanece localizado en la garganta de los individuos atacados por esta forma de difteria estreptocóccica. Este estreptococo pulula en abundancia en la sangre y en los ganglios del cuello de estos enfermos, hayan ó no hayan supurado dichos ganglios, como pulula luego en la serosidad peritoneal, en la de las demás serosas y en la sangre de los animales, á los que se inoculan sus culturas, cuyos líquidos vuelven á su vez á producir culturas puras de estreptococos, demostrando así, de una manera evidente, que los animales han sucumbido por efecto de esta pululación del estreptococo, víctimas de una verdadera septicemia estreptocóccica.

Digitized by Google

Este estreptococo ejerce, según lo demuestran los estudios experimentales antes mencionados, una acción flogógena sobre las mucosas, y puede, por tanto, facilitar el desarrollo ulterior de la difteria, cuya gravedad aumentará considerablemente, por lo que favorece el desarrollo del bacilo de Klebs-Löefler y por la exáltación que produce en su virulencia, según resulta asimismo probado en dichos estudios. Es bien digna también de tenerse en cuenta la influencia que parece ejercer en la emigración de dicho bacilo á órganos distantes del foco de infección, en el que generalmente se localiza cuando no está asociado con otros gérmenes. Esta emigración y el relativamente frecuente hallazgo del bacilo en el bulbo y en la protuberancia, y principalmente los casos en que este hallazgo se ha verificado con posterioridad á la época en que el bacilo había desaparecido de la faringe, en la que sabemos que permanece bastante tiempo después de que ha terminado clínicamente el proceso morboso, podrían explicar los casos de muerte rápida, por síncope ó por parálisis neumo-bulbares, que vemos á veces sobrevenir muchos días después de haber desaparecido todo síntoma de la enfermedad, así como la aparición del estroptococo en los bronquios y pulmones aclara la patogenia de las bronco-neumonías, tan frecuentes en estas difterias asociadas, y como la

Digitized by Google

acción flogógena del estreptococo sobre las mucosas, unida á la exaltación de la virulencia del bacilo diftérico y á su tendencia emigrante por aquél desarrolladas, pueden darnos cuenta de la mucha mayor frecuencia de las estenosis rápidas de la laringe que determinan el crup en estos casos de difteria asociada.

Resulta en todo caso evidente que la asociación de este estreptococo con el bacilo de Klebs-Löefler desempeña un importante papel en la evolución de la enfermedad, deduciéndose de los estudios experimentales, cuyos resultados están conformes con las enseñanzas de la Clínica, que la acción propia del bacilo diftérico sobre las mucosas, acción bien manifiesta en la difteria clínica pura y comprobada en los estudios experimentales, predispone á la infección secundaria por el estreptococo, destruyendo la integridad de las mucosas y abriendo á éste puertas de entrada; que la acción flogógena que el estreptococo ejerce sobre las mucosas crea asimismo en ellas un medio favorable para la infección secundaria por el bacilo diftérico; que puede ser primitiva una de las dos infecciones y secundaria la otra, y viceversa en otras ocasiones, y que ambas infecciones pueden también verificarse simultáneamente, constituyendo la infección mixta.

No sólo con el estreptococo puede asociarse el

Digitized by Google

bacilo diftérico. Esta asociación parece ser la más frecuente, pero entre la difteria pura y la difteria estreptocóccica existen otras variedades de asociación, no tan estudiadas ni tampoco tan graves ni tan interesantes, en las que se encuentra el bacilo acompañado por el estafilococo ó por otros cocos, como el diplococo estudiado también por Barbier, que no determinan, por regla general, accidentes sépticos generales ni supuraciones y otros fenómenos locales de forma é intensidad muy variables y que ejercen también sobre las mucosas una acción flogógena favorable al desarrollo de la difteria.

Todas estas infecciones mixtas, asociadas ó subsiguientes una á otra, determinan una disminución en el poder de los agentes de resistencia del organismo, según lo prueba el hecho experimental clarísimamente comprobado repetidas veces, tanto con la toxina diftérica como con la toxina tetánica, y que consiste en que una mezcla de toxina diftérica con suero antidiftérico ó de toxina tetánica con suero antitetánico, resulta inofensiva para un animal que no ha sufrido la inoculación de otros gérmenes, y en cambio produce el desarrollo de las manifestaciones propias de la toxina que forma parte de la mezcla con que se practica la inoculación en otro animal que haya sido anteriormente objeto de otras infecciones experimentales.

Digitized by Google

La clínica reproduce diariamente todas estas formas de difteria experimental, de tal manera, que es posible en la actualidad diferenciar clínicamente la difteria pura de las diferentes especies y variedades de difteria asociada, en la seguridad de que el diagnóstico bacteriológico vendrá luego á confirmar el juicio que, clínicamente, hemos formado.

La aparición en la faringe, en las amígdalas, en la úvula, los pilares posteriores ó en la mucosa conjuntival, vulvar, etc., de falsas membranas opalescentes, de puntos membranosos ó de placas más ó menos extensas y más ó menos numerosas, que se desprenden por trozos para reproducirse de nuevo y adquirir un espesor más ó menos grande, en tanto que la mucosa sobre que se asientan conserva su coloración normal, sin rubicundez ni tumefacción, presentándose, por el contrario, más pálida acaso que en el estado normal y desprovista de secreción mucopurulenta, de tal modo que parecería sana si no viéramos en ella las pseudo-membranas, la ausencia de infartos ganglionares del cuello ó su presentación bajo la forma de un pequeño ganglio duro, móvil y poco doloroso, la depresión y palidez general del enfermo, que presenta un tinte terroso, la fiebre moderada con oscilaciones de medio á un grado entre la temperatura de la mañana y la de la noche, y el pulso pequeño y

Digitized by Google

acelerado con albuminuria ligera ó sin ella, constituyen el tipo de la difteria pura en su forma benigna y corresponden con toda exactitud á la difteria que experimentalmente se produce por la inoculación de una cultura pura, no muy virulenta, del bacilo de Klebs-Löefler en la mucosa no infectada de un conejo ó de un pichón.

La propagación de las falsas membranas á la laringe que determina el desarrollo del cuadro sindrómico del crup ó la presentación súbita de éste, sin que antes hubiésemos observado las falsas membranas faríngeas, ó la aparición de éstas en la mucosa nasal, labial, lingual, traqueal, bronquial, etc., ó en cualquier punto de la superficie tegumentaria, los síntomas de intoxicación general consistentes en abatimiento y postración extremas, palidez intensa plomiza ó térrea de la cara, debida á la vaso-constricción, los ojos hundidos rodeados de grandes ojeras obscuras, los labios violáceos, las manchas equimóticas en la piel, los vómitos, la diarrea fétida, el pulso filiforme, rapidísimo y á veces irregular, la gran excitación nerviosa alternando con la postración, la aparición rápida ó tardía de los estados paralíticos, de la obnubilación cerebral, etc., sin que se observen fenómenos flogísticos ni secreción de moco-pus ó pus puro, sin que éste aparezca al deprimir la lengua, ni se presente en la extremidad del tubo, en los casos

Digitized by Google

que han hecho necesaria la práctica de la intubación, ni en la cánula, en los que ha sido inevitable la traqueotomía, constituyen el tipo de la difteria pura de forma grave, debida á una hipervirulencia del bacilo ó á no haber intervenido con oportunidad, y corresponden á la difteria que experimentalmente se produce inoculando una gran dosis de una cultura muy virulenta en las mismas mucosas del conejo ó del pichón.

Es evidente que los cuadros sintomatológicos que se presentan á nuestra observación no se acomodan siempre con toda exactitud á estas descripciones, que existen en ellos multitud de grados debidos á la mayor ó menor virulencia del bacilo, á su puerta de entrada y sitio de implantación, á la mayor ó menor resistencia orgánica del enfermo, etc.; pero lo es también que la difteria pura conserva siempre los caracteres que la experimentación le ha asignado: vasoconstricción, y, por tanto, anemia de la región y falta de todo estado flogístico é hiperleucocitario, falta de secreciones purulentas ó muco-purulentas, lesiones degenerativas de forma necrótica.

Presentándonos la clínica esas gradaciones en los distintos casos de difteria pura, no habían de ser menores las variedades que nos presentan los casos de difterias asociadas, en los que, á más

Digitized by Google

de intervenir los factores antes mencionados, han de desarrollar su influencia y han de imprimirles su aspecto especial los diversos agentes que pueden constituir la asociación. Pero los fenómenos flogísticos locales con supuración que aparecen en las mucosas atacadas por la difteria ó en órganos más ó menos distantes; las mucosas rubicundas y sangrantes, en las que las pseudo-membranas suelen aparecer más gruesas y más extensas (difteria estafilocóccica); la secreción muco-purulenta de la faringe, de la laringe ó de la nariz; las adenopatías considerarables; las temperaturas elevadas; las otitis supuradas; las formas tráqueo-bronquiales y bronco-pulmonares con secreciones muco-purulentas, etcétera (difteria estreptocóccica de intensidad media); la cara abotagada y cianótica; la boca abierta que deja escapar la saliva; el aliento fétido; la deglución muy dolorosa; la voz nasal; la garganta tumefacta; las amígdalas, pilares y úvula edematosos; la mucosa encendida y sanio-sa con predisposición á sangrar á cualquier contacto ó esfuerzo; las falsas membranas extensas, obscuras, negruzcas, blanduchas, fácilmente disociables; la enorme tumefacción de los ganglios del cuello; la infiltración edematosa del tejido celular del mismo; la secreción por la nariz de un flujo sero-sanguinolento ó verdaderamente hemorrágico; la postración extrema; la

Digitized by Google

temperatura normal ó inferior á la normal; el pulso filiforme y frecuentísimo (de 150 á 200 pulsaciones por minuto); la albuminuria intensa; los síncopes y las parálisis neumo-bulbares tardías que acaban rápidamente con la vida del enfermo; la aparición del pus en la cánula ó en el tubo cuando han sido precisas la traqueotomía ó la intubación, etc. (difteria de virulencia exaltada por la asociación del estreptococo y complicada con septicemia estreptocóccica; difteria hipertóxica de Trousseau), no permiten hoy dudar al clínico que no lucha con un caso de difteria pura más ó menos grave, más ó menos virulenta, más ó menos temible por sus efectos mecánicos ó por sus manifestaciones tóxicas, pero al fin difteria pura, difteria debida única y exclusivamente al bacilo de Klebs-Löefler, y le hacen, por el contrario, comprender que tiene que luchar con la difteria ayudada y exaltada por otros gérmenes y complicada por los trastornos patológicos que este aliado produciría si estuviese solo.

La importancia de este diagnóstico clínico es actualmente inmensa por la influencia que ejerce en el pronóstico y en el tratamiento, como luego veremos.

Repetimos que este diagnóstico clínico ha de ser luego confirmado por el diagnóstico bacteriológico; pero es preciso tener en cuenta, como con mucha razón dice Barbier, que no basta que

Digitized by Google

el examen bacteriológico de las falsas membranas acuse la presencia en ellas del estreptococo, del estafilococo ó de otros cocos para que se diga que se trata de una difteria asociada. En tal caso el diagnóstico bacteriológico estaría frecuentemente en desacuerdo con el diagnóstico clínico, porque aquél no sería exacto; es preciso practicar investigaciones bacteriológicas más complicadas que comprueben que los microbios encontrados en la falsa membrana no son los que habitualmente residen en la boca ó en la nariz, ó que, si son los mismos, han cambiado sus condiciones de propagación y de virulencia; que demuestren la presencia del microbio, no sólo en la garganta, sino en los líquidos ó en las vísceras del organismo, y que impongan, por tanto, la conclusión de una asociación morbosa del estreptococo ó de otros microbios con el bacilo de Klebs-Löefler. «Será preciso, en todo caso, dice Barbier, basarse en un profundo estudio clínico que pondrá de manifiesto las modificaciones que aporta al cuadro sintomático de la difteria la presencia activa de microbios que unas veces se añaden á ella como agentes de complicaciones, es decir, determinando una infección añadida á la difteria y localizada en un órgano, la cual evoluciona por su propia cuenta sin modificar la marcha general de la enfermedad, y otras desempeñan un papel mucho más activo, asociándose al ba-

Digitized by Google

cilo de Löefler y determinando con esta asociación una exaltación recíproca de la virulencia de los dos microbios.»

Resulta, pues, corroborado por la clínica cuanto los estudios experimentales nos han enseñado respecto á la etiología y á la patogenia de la difteria pura y de las difterias asociadas, sin que esto sea decir que hemos llegado al máximum de los conocimientos que es posible adquirir en la materia.

Creemos, por el contrario, indudable que los actuales procedimientos de investigación han de derramar clarísima luz acerca de detalles de hechos que nos son ya conocidos, principalmente en los que se refieren á las emigraciones del bacilo de Löefler, á las leyes por que se rigen las diversas clases de asociaciones microbianas, y á la influencia que ejercen unos y otros microbios en la exaltación ó en la disminución de la virulencia del bacilo de Klebs-Löefler, y que han de poner de manifiesto otros hechos que desconocemos aún. Pero resulta también indudable que, en la actualidad, podemos darnos cuenta de la etiología de la difteria pura y de la de las difterias asociadas; que sabemos que la difteria pura es una toxemia; que en las asociadas que podríamos llamar yuxtapuestas, ó por concurrencia de gérmenes distintos que evolucionan cada uno de por sí é independientemente del otro, se añaden

Digitized by Google

á la toxemia diftérica complicaciones locales, debidas á la conjunción con ella de una infección local de distinta especie; que en las que podríamos llamar asociaciones propiamente dichas, la toxemia diftérica, considerablemente agravada por la exaltación de la virulencia del bacilo que la asociación suele producir y por la facultad de emigración que le suele comunicar, se halla además complicada por la septicemia originada por el socio, la que á su vez puede encontrarse agravada por la mayor virulencia que su asociación con el bacilo de Klebs-Löefler comunica frecuentemente al microbio productor de la septicemia que se asocia con aquél; que en las difterias puras el bacilo se estaciona en las inmediaciones del foco de infección, en las que produce los fenómenos locales que hemos descrito y que pueden poner la vida en peligro ocasionando la asfixia mecánica, cuando el foco se encuentra en las vías aéreas; que en dicho foco elabora su toxina, la que se difunde más ó menos lentamente, según la intensidad y la virulencia de la infección, y cuando ha llegado á las vísceras y muy principalmente á la célula nerviosa y á las cápsulas suprarrenales, por cuyos órganos parece tener manifiesta acción electiva, es cuando se producen los fenómenos paralíticos y de intoxicación general del organismo; que si el bacilo emigra, en esta forma de difteria, lo hace en unida-

Digitized by Google

des aisladas y sin pulular en los órganos; que en las difterias asociadas la infección por el bacilo Löefler puede ser la primitiva y seguir la del que forma la asociación, ó viceversa, y que puede ocurrir también que la infección por ambos gérmenes sea simultánea; que las asociaciones favorecen la emigración del bacilo de Klebs-Löefler, y determinan su pululación en la sangre y en otros órganos, entre ellos el bulbo y la protuberancia; que tanto la difteria pura como las asociaciones yuxtapuestas, como las asociaciones propiamente dichas, se revelan por caracteres clínicos propios de cada una de ellas, los que á su vez tienen grandísima influencia sobre el juicio pronóstico que deberá formarse en cada caso.

Conocida la etiología y la patogenia de la difteria pura, empezaron los trabajos para lograr la inmunización de animales contra ella. Nuestro distinguido y sabio colega el Dr. Ferrán había sido el primero que intentara la inmunización, base de la Seroterapia, y, por tanto, á él y á la Medicina española pertenece esta gloria. Resulta así con toda claridad del hecho de que habiendo atribuído Roux, en su Memoria al Congreso de Buda-Pest, la prioridad de la idea de inmunización á Carlos Fraankel, se dirigió á éste el Dr. Ferrán reclamando su derecho de prioridad, y el sabio médico alemán se lo reco-

Digitized by Google

nació públicamente, con una lealtad altamente honrosa para él.

Comprobaron varios investigadores que una dosis, no mortal, de toxina diftérica inyectada á un animal, preparaba á éste para recibir impunemente otras dosis mayores y mortales para sus congéneres, y que aquel animal podía llegar á recibir progresiva é impunemente dosis enormes del veneno, capaces de matar cada una de ellas á muchos animales de su especie, peso y condiciones.

Los estudios y trabajos de Behring y de Roux los llevaron luego al descubrimiento del suero antidiftérico, por idénticos caminos á los recorridos en el descubrimiento del suero antitetánico.

Comprobaron que el suero de los animales á los que se había logrado inmunizar contra la acción de dosis enormes de toxina diftérica, preservaba á su vez de la acción de dicha toxina á otros animales; que podía inocularse impunemente á un animal una dosis de toxina diftérica mortal, no ya para uno, sino para muchos individuos de su especie, peso y condiciones, con tal de que se tuviese la precaución de inyectarle antes otra dosis determinada del suero extraído del otro animal que previamente había sido inmunizado.

Comprobaron asimismo que este suero proce-

Digitized by Google

dente de un animal inmunizado no sólo preservaba á otros animales de la acción de la toxina diftérica é impedía que se desarrollasen en ellos sus efectos, sino que tenía además la virtud de curarlos cuando, por efecto de haberlos inoculado con anterioridad la toxina, se había desarrollado ya en ellos la difteria; que dependía ya de su voluntad que un animal al que se inoculaba el veneno contrajese ó no la enfermedad, y que también estaba en su mano que sucumbiese ó no sucumbiese á ella, después de haberla contraído; que habían descubierto la terapéutica patogénica preservadora y curativa de la difteria experimental y voluntariamente producida por ellos; que así como habían logrado producir la difteria, habían logrado también evitarla y curarla después de desarrollada.

No hemos de extendernos en la relación de estos estudios y trabajos, porque habiendo sido el suero antidiftérico el que más utilidad práctica ha producido, el que más discusiones ha provocado, el que ha venido á ser, por decirlo así, la piedra de toque de la Seroterapia, es bien conocido cuanto á Seroterapia antidiftérica se refiere.

Mencionaremos tan sólo, además de los de Behring y Roux, los trabajos de Cobbett acerca de la fisiología del bacilo diftérico, de la medida de la acidez ó de la alcalinidad de las cultu-

Digitized by Google

ras y de los medios de cultura y de la de los grados de alcalinidad y acidez de dichos medios compatibles con el desarrollo del bacilo diftérico, de la influencia de la glucosa sobre las reacciones de dichas culturas, del período en que son más tóxicas y de la relación entre la alcalinidad y la toxicidad de las culturas en distintas épocas; los de Park y Williams y los de Spronk acerca del mismo asunto, y los de Martin acerca de los medios de cultura, de la fisiología del bacilo, del aumento de su poder toxígeno y de las consecuencias que la mayor actividad de las toxinas que se emplean en la inmunización, determinan en el suero que de dicha inmunización se obtiene; los no menos notables de Ehrlich y de Brieger acerca de la *marcha ondulatoria* de la inmunización antitetánica, que es como denominan dichos autores á los aumentos y descensos que han comprobado en el poder antitóxico de la sangre y de la leche de los animales en los que la inmunización se practica, según las diversas épocas de la inmunización en que se recogen, estudios que condujeron á Salomomsen y Madsen á practicar otros del mismo género, relativos á la inmunización diftérica, empleando en ellos el método propuesto y empleado por Ehrlich, y cuyo principio fundamental se reduce á determinar la cantidad mínima de suero suficiente para neutralizar completamente los efectos de

Digitized by Google

una dosis de toxina diftérica igual á la dosis diez veces mortal para un conejillo de Indias de 250 gramos de peso. Tampoco hemos de pasar en silencio los de estos mismos autores acerca de la reproducción de la substancia antidiftérica en la sangre de los animales inmunizados, después de hacerles sangrías muy copiosas, continuación en lo se refiere á la difteria de los practicados por Roux y Vaillard, acerca del mismo asunto, en conejos inmunizados contra el tétanos.

Son también dignos de mención los de Mollard y Regaud acerca de las lesiones que produce en el miocardio la intoxicación aguda por la toxina diftérica.

Demostradas indubitablemente la etiología, la patogenia y la terapéutica patogénica de la difteria experimental, preciso era aplicar á la clínica los maravillosos descubrimientos con que los estudios experimentales de las mismas habían enriquecido la ciencia.

Las distintas condiciones en que se produce la difteria natural, que no puede sujetarse, como la experimental, á reglas fijas, porque no está en nuestra mano evitar las asociaciones microbianas clínicas, en tanto que podemos evitar las asociaciones microbianas experimentales, hacían prever que los resultados clínicos de la tera-

Digitized by Google

péutica patogénica no podían ser, en todos los casos, tan exactos y tan constantes como lo son los de la terapéutica patogénica experimental. Era lógico esperar que su acción sería idéntica cuando las circunstancias del caso clínico fuesen iguales á las de los casos experimentales; pero desde el momento en que la etiología y la patogenia del caso clínico cambiasen, era también lógico que había de variar á su vez el resultado de la terapéutica patogénica. No debía razonablemente esperarse que el suero antidiftérico, agente terapéutico de indudable y constante éxito para la prevención y la curación de la toxemia ocasionada por el bacilo de Klebs-Löefler experimentalmente producida, pudiera evitar que un enfermo de difteria sucumbiese víctima de una septicemia estreptocóccica considerablemente agravada por la asociación de su microbio productor con el bacilo diftérico; no hubiera sido razonable pretender que el agente encargado de la destrucción de la difteria evitase una supuración estafilocóccica ó una infección intestinal por el bacterium coli, agravadas asimismo por la asociación de estos microorganismos con el bacilo diftérico. Hubiera sido absurdo suponer que un canceroso atacado de difteria había de curarse de ésta, y de paso del cáncer, merced á la benéfica acción del suero antidiftérico.

Lo que los estudios experimentales demostra-

Digitized by Google

ban y demuestran es que el suero de un animal inmunizado contra la difteria, llamado suero antidiftérico, cura á otro animal la difteria experimentalmente producida en él y le preserva de ella cuando no la ha contraído aún; pero que le cura y le preserva de la difteria y sólo de la difteria, no de las demás enfermedades que pueda contraer, ó que vengan á asociarse con la difteria ó á complicarla.

Practicó Roux la inmunización en caballos, y de ellos obtuvo el suero. Para lograrlo cultivó el bacilo de Klebs-Löefler en los medios apropiados y durante el tiempo que juzgó necesario; transcurrido éste, filtraba la cultura por el de Chamberland y retiraba la toxina que había de servir para la inmunización. Al ir á practicar la inyección añadía á una parte de la toxina así obtenida $^1/_{10}$ de su volumen de licor de Graam, con objeto de debilitarla y hacerla menos peligrosa, por esta adición de iodo, é inyectaba al caballo debajo de la piel $^1/_4$ de centímetro cúbico de esta toxina iodada. Al día siguiente practicaba una nueva inyección de una dosis un poco más elevada, y así continuaba hasta que adquiría la seguridad de que el caballo no reaccionaba ya contra la toxina debilitada. Entonces le inyectaba dosis progresivamente crecientes de toxina pura, pudiendo llegar á introducirle de una vez y sin inconveniente alguno en

Digitized by Google

inyección hipodérmica ó inyección intravenosa hasta 1.000 c. c., como lo han hecho Salomomsen y Madsen en los estudios que antes hemos mencionado. Estas inyecciones no se practicaban diariamente; era preciso dejar transcurrir varios días entre una y otra inyección, y esto, y el aumento gradualmente progresivo de las dosis, ocasionaban la larga duración de la inmunización.

Procedimientos análogos siguen en España el Dr. Llorente en el Instituto Microbiológico de Madrid y el Dr. Ferrán en el de Barcelona, y otros muchos investigadores en el extranjero.

Para obviar el inconveniente del mucho tiempo que hace falta para lograr la inmunización y por tanto para obtener el suero, idearon Parodlosky y Maksutoff un procedimiento que les permite inmunizar caballos en cuarenta ó cincuenta días y obtener un suero de una actividad de 200 unidades antitóxicas por centímetro cúbico. Consiste este procedimiento en preparar previamente al caballo inyectándole cierta cantidad de suero antidiftérico y en introducirle después, cada dos ó tres días, en inyección hipodérmica é intravenosa alternativamente, dosis sucesivas y progresivamente crecientes de toxina diftérica. El suero adquirido por este procedimiento no resulta inferior al obtenido por el método de Roux.

Digitized by Google

Si durante el curso de la inmunización, practicada por uno ú otro procedimiento, presentase el caballo síntomas de intoxicación, á consecuencia de la introducción de una gran dosis de toxina, se suspende aquélla y se le inyecta cierta cantidad de suero antitóxico.

Cuando se juzga que el caballo está completamente inmunizado, se le sangra y se recoge la sangre en un recipiente esterilizado que se coloca en un sitio fresco, á fin de favorecer la formación del coágulo. Se extrae el suero por medio de la pipeta de Chamberland y se distribuye en frascos de 10 á 20 c. c. de cabida.

El suero así obtenido es un líquido transparente, de color amarillento de ámbar, inodoro y de sabor ligeramente salado. Respecto á sus caracteres químicos y microscópicos, así como á los de la toxina diftérica, nos remitimos á lo dicho en el capítulo anterior acerca de la toxina tetánica y el suero antitetánico. Tampoco la toxina diftérica ni el suero antidiftérico presentan otro carácter distintivo que su reacción biológica.

Ésta se produce siempre, cuando experimentalmente se investiga su potencial, con tal constancia, que basta este solo carácter para calificarle y distinguirle, como se produce con igual constancia la acción biológica experimental de la toxina ó de la cultura del bacilo que la produce.

Digitized by Google

El poder antitóxico del suero es variable; depende principalmente de la actividad de la toxina empleada en la inmunización; la que se practica con una toxina muy activa produce un suero más activo también, pero la actividad del suero no aumenta en la misma proporción de aumento de actividad de la toxina empleada; toxinas diez veces más activas que otras producen un suero dos veces más activo que el que proporcionan éstas, según resulta de los estudios de Martin.

También es variable la actividad de la toxina, la cual depende del poder toxígeno del bacilo; siendo de advertir que bacilos no virulentos producen toxinas más ó menos activas, según lo demuestran los mismos estudios de Martin antes citados. El poder toxígeno del bacilo puede aumentarse con los diversos medios de cultura y las condiciones en que se practican éstas, y también valiéndose de otros procedimientos, como el de su cultivo asociado al estreptococo indicado por Roux y Yersin, el de inyectar la cultura á un animal al mismo tiempo que la toxina diftérica procedente de otro bacilo y retirar luego el nuevo bacilo que se halla en el punto de inoculación (procedimiento indicado por Frumpp) y el propuesto por Martin de pasarle en sacos de colodión por el vientre de los conejos, con arreglo al método indicado por Metnikoff, Roux y

Digitized by Google

Salimbeni en su Memoria acerca del cólera.

Se ha propuesto añadir al suero algunas substancias antisépticas con objeto de evitar que se desarrollen en él microorganismos ú hongos, y á este fin se han empleado y se emplean el ácido fénico, el formaldehido y el alcanfor fundido en pequeñas cantidades.

También se ha tratado de obtener, por precipitación, el principio activo del suero, reduciéndolo á un polvo, especie de antitoxina sólida, semejante á la antitoxina sólida antitetánica de Tizzoni y Cattani, pero Roux prefiere emplearlo como naturalmente se produce.

Los primeros ensayos de aplicación de la Seroterapia antidiftérica experimental á la clínica verificados en Alemania en 1892 por Behring y por Hénoch, no fueron en verdad muy favorables. Ni la incipiente fabricación de los sueros había permitido darles todo el poder antitóxico que hoy tienen, ni las indicaciones del momento de su empleo podían ser tan precisas como lo son actualmente.

No ocurrió lo mismo en 1894, en cuyo año las estadísticas publicadas en la misma Alemania por Schubert, Canon, Aronzon y otros observadores acusaron ya una notable disminución en la mortalidad de los enfermos tratados por el nuevo método.

Digitized by Google

Roux, Martin y Chaillon emplearon el suero por primera vez en París y trataron con él, en los meses de Febrero á Julio, ambos inclusive, de 1894, 300 cases de difteria verdadera, bacteriológicamente comprobada, aunque sin especificar los casos de difteria pura y de difterias asociadas, obteniendo una mortalidad de 26 por 100, en tanto que en el mismo pabellón destinado á los diftéricos en el Hospital de Enfants-malades, en que practicaban sus experimentos, habían ingresado durante los cuatro años anteriores (1890 á 1893) 3.971 diftéricos, cuya mortalidad había sido de 51 por 100, siendo de notar que mientras la mortalidad descendía al 26 por 100 en el pabellón de Enfants-malades, gracias al empleo del suero, durante los meses de Febrero á Julio de 1894, subía, durante los mismos meses en el Hospital Trousseau, en el que *no se empleaba el suero*, á 60 por 100.

«Este hecho (dice el Dr. Landouzy, de cuya magnífica *Seroterapia* tomamos varios datos estadísticos) de que muriesen más de dos veces más diftéricos en un mismo medio, en una misma población, con idéntica organización hospitalaria y médica, sin más causa de esta diferencia de mortalidad que la distinta medicación, ¿no basta para convencer á los más incrédulos?»

La influencia del suero no sólo se hizo notar en los casos de difteria anginosa, sino también

Digitized by Google

sobre las consecuencias del crup y de la traqueotomía, pues en tanto que en los años de 1891 á 1893 habían fallecido en el referido pabellón del Hospital de Enfants-maladas el 73 por 100 de los enfermos traqueotomizados, sólo murió el 49 por 100 de los mismos en los meses de Febrero á Julio de 1894, mientras moría el 86 por 100 en la misma época en el Hospital Trousseau, de los que se encontraron en el mismo caso.

Luego... pero, ¿á qué relatar los millones de casos comprendidos en millares de estadísticas? Bástenos decir que Lebreton, Sevestre, Monte, Héuber, Baginski, Eulenburg, Kusth Biggs, Revillod, Mia, Raw, Chantemesse, Berlioz, Monod y otros muchos autores han publicado estadísticas de casos de difteria tratados por el suero en Europa y en América, cuyas estadísticas dan una mortalidad que varía del 5 al 25 por 100, incluyendo en globo las difterias puras y las asociadas, los casos en que el tratamiento se ha aplicado oportunamente y aquellos en que ha sido aplicado tarde, y los muertos á las pocas horas de empezarlo.

También en España se han publicado muchas estadísticas bien probatorias de la eficaz acción del suero, entre las que es digna de mención la del Instituto Microbiológico de Madrid, fundado y dirigido por el Dr. Llorente. Comprende

Digitized by Google

esta estadística 744 casos, con una mortalidad del 9 por 100, deduciendo los fallecidos antes de transcurrir las veinticuatro primeras horas siguientes á la aplicación del suero, y menciona, caso por caso, el nombre de los enfermos, el del médico de cabecera que los asistía y el resultado del tratamiento, con lo cual tiene en nuestro concepto todas las garantías que pueden exigirse en este género de trabajos, mereciendo consignarse que se especifican en los libros del Instituto de los que está tomada la estadística los casos de difteria pura y de difterias asociadas, y se hace constar el día de enfermedad en que se hallaba el paciente cuando se le aplicó el suero, en vista de cuyos datos puede decir el Dr. Llorente, como dice en nota puesta al final del cuadro estadístico, que si se descontasen los casos de muerte en que el tratamiento fué tardíamente aplicado, la mortalidad quedaría reducida á poco más de 0. Es también notable el trabajo y la lucha que representa el haber podido formar tal estadística con casos de clientela particular, asistidos en sus domicilios, tratándose de una terapéutica nueva y desconocida en Madrid.

Todos los autores han observado que los resultados son tanto mejores cuanto más pronto se verifica la intervención, y Eulenburg (de Berlín) hace constar en su estadística que la mortalidad total de los sujetos tratados por el

Digitized by Google

suero durante el primero y segundo día de su enfermedad fué de 4,2 por 100, en tanto que la de los tratados después del tercer día fué de 16,8 por 100. De la de Revillod (de Génova) resulta que la mortalidad media de difteria, que había sido en dicha población de 37 por 100 en los seis años de 1889 á 1894, descendió á 5 por 100 en los de 1895 y 1896; que la proporción de traqueotomizados descendió asimismo en estos últimos años al 13 por 100 en lugar del 34 por 100 que era la proporción de los anteriores, y que la mortalidad subsiguiente á la traqueotomía bajó también de 60 por 100 á 14 por 100.

De la de Raw (de Londres) resulta que, con la administración del suero, ha logrado este autor reducir la mortalidad á 12,5 por 100 en el mismo hospital en que había sido de 47,4 por 100, por término medio, en los diez años anteriores. *Le Medical annuel and practitionners index* publica una estadística de 11.100 casos tratados por el suero con una mortalidad media de 15,4 por 100.

De la de Chantemesse, en la que se establece la distinción entre la difteria pura y las difterias complicadas, resulta una mortalidad de 1,5 por 100 en las difterias puras y de 34 por 100 en las complicadas. Ambos grupos sumados dan una mortalidad de 14 por 100.

De la de Monod, Director de la Higiene y de

Digitized by Google

la Asistencia pública en el Ministerio del Interior de Francia, que comprende 108 ciudades de esta República de más de 20.000 habitantes cada una y representando un total de 8.150.000 individuos, resulta que durante el primer semestre de los años de 1888 á 1894 la mortalidad total por difteria fué, por término medio, de 2.062 individuos en cada uno de dichos semestres, en tanto que durante el primer semestre de 1895, en que ya se había generalizado en Francia el empleo del suero, la mortalidad total por difteria en las mismas poblaciones fué de 904; es decir, que disminuyó en un 65 por 100 como término medio de todo el semestre, pues resulta además de dicha estadística que la disminución fué aumentando gradualmente y mes por mes, de tal modo que, en tanto que en el mes de Enero murieron 205, dando una disminución de mortalidad 56,2 por 100 en comparación con la mortalidad media del mismo mes en los años anteriores, sólo murieron 84 en el mes de Junio, lo que produjo una disminución de mortalidad de 74,5 por 100 comparada con la mortalidad media del mismo mes en los referidos años.

Monod se expresa así al resumir los resultados de su estadística: «La difteria abunda tanto por lo menos en las poblaciones rurales como en las grandes ciudades. No me parece,

Digitized by Google

pues, temerario calcular en 15.000 el número de existencias humanas arrebatadas anualmente á la muerte, en Francia, con el empleo del suero antidiftérico.»

Parecidos resultados arrojan las estadísticas tomadas sobre la totalidad de la población en Alemania en las de más de 15.000 habitantes; pero, ¿á qué insistir más? Los hechos que diariamente presenciamos hacen innecesarios los datos de la estadística para formar nuestro juicio.

En el mes de Octubre de 1894 dió el Dr. Llorente la primera conferencia en Madrid acerca del suero antidiftérico ante el Colegio de Médicos, conferencia que repitió luego en la Sociedad Ginecológica. Nombróse después la Comisión oficial encargada de estudiar el asunto en el extranjero, compuesta de los Doctores Mendoza y Bombín, los cuales confirmaron la exactitud de lo anunciado en sus conferencias por el Dr. Llorente.

El mismo Dr. Llorente practicó en Madrid la primera inyección de suero antidiftérico que se hizo en España, valiéndose para ello de suero que le había regalado Roux. El enfermo, que es el primero que figura en la estadística del Instituto Microbiológico, se curó.

Empezó en seguida el Dr. Llorente á practicar la inmunización, valiéndose de toxinas rega-

Digitized by Google

ladas por Martín, ayudante de Roux, hasta que pudo tenerla propia.

El Dr. Ferrán, que tenía ya hechos trabajos en materia de inmunización contra la difteria y que tan de cerca seguía á los investigadores extranjeros en materia de Seroterapia antidiftérica, consiguió que, después de Berlín y París, fuera Barcelona la primera población en que se preparó este remedio con elementos propios.

La aplicación creciente del suero suscitó grandísimas discusiones. Negóse por algunos médicos de justa fama la etiología y la patogenia de la difteria en la forma que las habían revelado los estudios experimentales, fundándose para emitir esta negativa opinión, en que no en todos los casos clínicos de aspecto diftérico se encuentra el bacilo de Klebs-Löefler; en que en muchos casos en que se logra hallarle, no es único y exclusivo, sino que se le encuentra asociado con otros microbios, y, finalmente, en que se halla algunas veces dicho bacilo en la garganta de individuos que no padecen ni han padecido la difteria. Combatieron otros no menos reputados la eficacia del suero antidiftérico, alegando en favor de su opinión que no cura el suero todos los casos de difteria, é inculparon otros á la nueva terapéutica, atribuyéndola la producción de accidentes graves y hasta de la muerte en algunos casos.

Digitized by Google

Aun recordamos todos, por lo que á España se refiere, la discusión suscitada por el folleto que publicó el Dr. D. Camilo Calleja (de Valladolid), con el título de *Nulidad del remedio propuesto por Behring y Roux*, y las conferencias que dió el Dr. Llorente en los Colegios de Médicos de Madrid y Valladolid, rebatiendo los hechos y las ideas expuestos en él por el Doctor Calleja.

No podían prosperar tales argumentos, á pesar de la reconocida competencia de muchos de los impugnadores de la nueva terapéutica.

En todos los casos de difteria verdadera se encuentra el bacilo de Klebs-Löefler, lo que no quiere decir que haya de encontrársele en los casos que no son de difteria, aunque sean parecidas á las de ella las manifestaciones locales que presentan, como ocurre en los casos de pseudo-difteria, y en otros de falsas membranas debidas á la presencia de otros microbios. En los casos de pseudo-difteria se halla otro bacilo parecido al de Klebs-Löefler, lo que ha hecho dudar si se trata de este mismo degenerado y atenuado en su virulencia, ó si se trata de otro distinto. Que se encuentra en muchos casos al bacilo en compañía de otros microorganismos, es evidente; pero esto no prueba sino que se trata en estos casos de difteria asociada ó complicada. Que alguna vez se ha logrado y se logra descubrirle en su-

Digitized by Google

jetos que no han padecido ni padecen la difteria, evidente también; tan evidente, que Trousseau y Peter no lograron producirse la difteria, á pesar de haber frotado con él sus gargantas; tan evidente, que los estudios experimentales demuestran que no basta ponerle en contacto con la mucosa sana de los animales objeto de la experiencia. Para que la enfermedad se produzca, no es bastante que esté el germen; es preciso que esté en terreno á propósito para recibirle y albergarle.

Que el suero no cura á todos los diftéricos, y que mueren muchos á pesar de habérselo aplicado. Evidente también. El suero cura los casos de difteria pura cuando se le aplica á tiempo; pero nadie, que sepamos, ha pretendido que pueda curar las enfermedades ó las infecciones que compliquen la difteria ó se asocien á ella. El suero no puede curar tampoco la difteria pura cuando, ó porque la hipervirulencia del bacilo ha producido una intoxicación rapidísima ó porque se ha retardado la aplicación del remedio, ha perdido ya el organismo sus facultades de reacción.

No existe en la Materia médica ningún medicamento que no fracase seguramente si se le emplea fuera de tiempo. El mismo sulfato de quinina, cuya acción es tan segura y tan constante en la intermitente perniciosa, fracasaría con

Digitized by Google

toda evidencia si se le administrase en dicha enfermedad cuando ha empezado ya la accesión mortal. Pero no sería el medicamento el que fracasaba en este caso. El fracasado sería el médico que no habiendo sabido ó no habiendo podido emplearlo cuando su éxito hubiera sido seguro, lo administrase cuando debe saber que resultará inútil su empleo.

El suero no puede curar tampoco la difteria pura si ésta recae en individuos cuya integridad orgánica ó funcional está profundamente alterada, y que, por esta razón, son incapaces de verificar la reacción que el suero solicita, y sin la cual su acción es nula.

En idéntico caso se encuentran todos los agentes de la terapéutica empírica y de la terapéutica patogénica, y por eso ha sido siempre elemental en clínica que, para la formación del juicio pronóstico, no basta conocer la enfermedad y su remedio, sino que es preciso contar, en primer término, con el enfermo, puesto que tal enfermedad, curable en tal individuo, será mortal en tal otro, aunque ambos reciban idénticos auxilios.

Que el suero produce con gran frecuencia iertos accidente s tales como exantemas, artralgias, eritemas, mialgias y aumentos de temperatura, es un hecho comprobado por todos los observadores; como es otro hecho comprobado

Digitized by Google

que estas manifestaciones patológicas, que no son exclusivas del suero antidiftérico puesto que se presentan en igual forma á consecuencia de la administración de cualquier otro suero, incluso el normal, no revisten importancia alguna y ni por su intensidad, ni por su duración, llegan á inspirar cuidado, á no ser en casos verdaderamente excepcionales. No es éste, por tanto, un argumento serio para impugnar un agente terapéutico de la importancia del suero antidiftérico.

De dar valor á este argumento y de proceder lógicamente, sería preciso desechar, por idénticas razones, la mayor parte de los agentes farmacológicos que contiene la Materia médica; porque si la quinina produce zumbidos de oídos y sordera y los ioduros ocasionan corizas, y la copaiba exantemas, y la antipirina otros fenómenos de mayor importancia, etc., etc. (porque se haría interminable la lista), siendo en cambio escasos é inciertos los beneficios que la mayoría de ellos producen á gran número de los enfermos en cuyo tratamiento se emplean, ¿cómo no criticar en ellos lo que tan digno se considerase de censura al tratarse del suero antidiftérico y de todos los demás sueros, incluso el normal? ¿Cómo pretender que se prescinda de todo un método terapéutico de indudable eficacia, clínica y experimentalmente comprobada, contra

Digitized by Google

muchas y gravísimas enfermedades, alegando, como motivo para tan radical determinación, que los agentes de este método producen manifestaciones patológicas de igual ó menor importancia que las que ocasionan agentes de otros métodos á los que se considera, á pesar de ello, como verdaderamente útiles? También se ha atribuído al suero la producción de albuminurias; pero no está comprobado que las produzca, y parece, por el contrario, lo cierto, que éstas dependen de las enfermedad y no del remedio.

Se han imputado al suero, como último argumento en su contra, media docena de casos de muerte ocurridos durante ó después de su administración; pero, aparte de que la cifra no tendría importancia comparada con los millares de millares de inoculaciones y con los millares de vidas salvadas por el medicamento, no ha habido un solo caso en que, ni por la autopsia ni por ningún otro medio, haya podido probarse que fué el suero el responsable de la catástrofe, ni justificarse si la muerte se produjo por el suero, *durante* la aplicación del suero ó *á pesar* de haberse empleado *el suero*. Después de probada la responsabilidad del suero, hubiera sido necesario demostrar, para que el argumento tuviera fuerza, que el suero empleado estaba en buenas condiciones, que no se había cometido ningún error en la fabricación ni en la expendición del mis-

Digitized by Google

mo, que la dosis aplicada no había sido mayor que la debida, y que no concurría en la víctima ninguna circunstancia excepcional que hubiera podido ser la verdadera causante del fracaso; de no hacerlo así, de tratar de impugnar una medicación por el sólo hecho de que en un caso entre 100.000 ó entre 1.000.000 se hubiera producido la muerte mientras aquélla se empleaba, ó después de haberla empleado, sería preciso, en buena lógica, pedir que se quemasen todos los libros que se ocupan de Materia médica y que se cerraran todas las oficinas de Farmacia.

No creemos necesario aducir más argumentos ni estudiar en detalle los casos de muerte atribuídos al suero antidiftérico. Landouzy trata con toda extensión este asunto en su *Seroterapia*, y á ella remitimos á nuestros lectores que deseen más detalles. Por otra parte, la razón de ser de todos los argumentos fundados en los accidentes leves ó graves que produce ó puede producir el suero, tiende á desaparecer bien pronto. Las observaciones de Réclére, Chambon y Monard, estudiadas y comprobadas por Spronck y de las que parecía deducirse que la acción del calor destruye ó atenúa las substancias nocivas contenidas en el suero de caballo, han llevado á este último autor á la práctica de un procedimiento que parece suprimir los accidentes causados por el suero (erupciones, artralgias, etc.)

Digitized by Google

El procedimiento consiste en colocar los frascos en que se halla el suero recién obtenido y sin antiséptico alguno, en agua fría, cuya temperatura se eleva gradualmente á 58° durante media hora, y luego á 59° y 59°,5 durante veinte minutos, retirando luego los frascos y procediendo al ensayo del poder antitóxico del suero.

La elevación de temperatura disminuye algo el poder antitóxico del suero, pero esta insignificante disminución se compensa fácilmente valiéndose de una toxina más activa.

Según las estadísticas de Holanda relativas al suero así preparado, la proporción de accidentes post-seroterápicos, que era del 15,2 por 100, se redujo al 4,7 por 100 desde que se empleó el suero calentado, y á pesar de que no se hizo uso de éste más que en las dos terceras partes de los casos, y no se especifica en cuáles se produjeron los accidentes. La acción curativa no fué menor en el suero calentado que en el otro. No es, pues, dudoso que se perfeccionará la elaboración del suero y se logrará suprimir los accidentes que produce.

Actualmente el suero antidiftérico está casi únanimemente aceptado por toda la clase médica de todos los países y sus escasos detractores disminuyen de día en día. La terapéutica patogénica de la difteria se ha impuesto como se imponen las grandes verdades, y con mayor rapi-

Digitized by Google

dez que otras, y está hoy reconocida como una brillante y definitiva conquista de la ciencia.

Para que así haya ocurrido y para que, fundadamente, nos haya sido posible hacer las afirmaciones que hemos hecho al refutar los argumentos empleados para impugnar el suero, sabiendo, como sabemos todos, que bastantes casos de difteria se han curado espontáneamente y por los solos esfuerzos de la naturaleza, que otros se curan mientras se emplean en su tratamiento agentes terapéuticos cuya eficacia es más que dudosa, que en muchos se ha logrado y se logra la curación, en tanto que se ayuda más ó menos valiosamente al enfermo, pero sin combatir la enfermedad, y que algunos, aunque pocos, se han curado también á pesar de haberse empleado contra ellos un tratamiento científicamente contraproducente y muy perjudicial para el enfermo, preciso es que aboguen en favor de la patogenia y de la terapéutica patogénica de la difteria razones muy valiosas y hechos cuya producción sea muy constante y cuya significación sea muy probatoria.

Los estudios experimentales, al demostrar que depende de nuestra voluntad producir la difteria en los animales, y no sólo producirla en globo, sino desarrollar á nuestro capricho sus múltiples gradaciones, sus localizaciones diversas y sus variados síntomas; al demostrar que pode-

Digitized by Google

mos producir la muerte del animal á consecuencia de la difteria que voluntariamente le hemos ocasionado y comprobar en su autopsia las lesiones que la misma difteria produce en el hombre; al demostrar que está también en nuestra mano evitar que un animal sufra la acción de la difteria, aunque le inoculemos nosotros mismos el bacilo diftérico ó su toxina en dosis mucho mayor que la que basta para que contraiga la difteria y sucumba á ella otro individuo de su especie, peso y condiciones; al demostrar que es también voluntario en nosotros que el animal al que hemos inoculado la difteria y en el que ésta se ha desarrollado sucumba á ella ó se cure de la misma, según nuestro deseo, y al presentar las pruebas indubitables de todos estos hechos con un carácter de autenticidad y de fijeza que no permite abrigar dudas, dudas que, por otra parte, podría esclarecer cualquiera, porque, como decimos en el Prólogo, la comprobación de estos hechos se halla al alcance de todas las fortunas, no podía menos de producir en nuestro ánimo, además de la natural admiración para los laboriosos é inteligentes investigadores de los hechos, una gran esperanza de que sus aplicaciones á la clínica habían de corresponder á las gratas promesas que los hechos experimentales nos hacían.

Los datos estadísticos que hemos consignado, y que se refieren á las primeras aplicaciones clí-

Digitized by Google

nicas del suero, y, por tanto, á las más imperfectas bajo el triple punto de vista de la fabricación de éste, de la precisión de sus indicaciones y de la oportunidad en la época de su administración, teniendo además en contra del método, las resistencias con que tiene siempre que luchar una medicación nueva, llevan al ánimo, preparado ya por la enseñanza de los hechos experimentales, la más profunda convicción.

La clínica individual, la verdadera cátedra de comprobación personal de los problemas médicos, impone esa convicción aun á los más recalcitrantes. El que haya practicado ó visto practicar la terapéutica patogénica de la difteria en casos de difteria pura; el que haya visto producirse ante sus ojos verdaderas resurrecciones, no puede dejar de ser ardiente partidario de ella, no puede dejar de sentirse halagado por estos milagros de la ciencia. El que se ha visto en el caso de tener que reclamar su auxilio para salvar la vida de seres muy queridos, como ocurre al que esto escribe, no puede menos de sentir profunda gratitud hacia hombres como Pasteur, Behring, Roux y todos los demás que han inmortalizado su nombre con los beneficios que su laboriosa vida ha producido á la humanidad, y de felicitarse de haber nacido en época en que la Terapéutica ha pasado á la categoría de ciencia positiva, en algunas de sus aplicaciones.

Digitized by Google

En los casos benignos de difteria pura, las pseudo-membranas dejan de formarse, por regla general, á las veinticuatro horas de inyectado el suero, y á las treinta y seis ó cuarenta y ocho se desprenden las que estaban formadas, sin ser reemplazadas por otras, pues unas veces la mucosa queda enteramente limpia y otras sólo se observa en ella una ligera película.

La temperatura, que en algunos casos aumenta durante las primeras horas siguientes á la inyección, desciende rápidamente á la normal. El pulso, que se acelera durante la ascensión térmica cuando ésta sigue á la inyección, desciende asimismo de prisa, así como también el número de inspiraciones. El abatimiento y la postración son reemplazados por la animación y la viveza; reaparece el apetito y mejora rápidamente el estado general. La albuminuria disminuye en los casos en que existe. De las cuarenta y ocho á las sesenta horas después de la inyección han desaparecido todos los fenómenos patológicos, y sólo la palidez y estado anémico de las mucosas denotan la grave enfermedad de que acaba de triunfar el convaleciente.

Todos sabemos que no es así como se cura la difteria, cuando se cura espontáneamente ó merced al empleo de otras medicaciones, y por tanto que, gracias á la terapéutica patogénica, modificamos su curso, abreviamos su marcha y su-

Digitized by Google

primimos sus períodos, y que, al lograr esto evitamos al enfermo los trastornos funcionales ó anatómicos que el largo actuar de la enfermedad sobre sus órganos había de producir en ellos, evitamos que, permaneciendo mucho tiempo las puertas de entrada abiertas para nuevas infecciones y encontrándose el enfermo en magníficas condiciones de terreno para recibirlas, vengan éstas á complicar y á exaltar la primitiva enfermedad y á concluir con la vida del enfermo, ya sea por la hipervirulencia que produzcan en el bacilo de Klebs-Löefler, ó ya sea por la septicemia á que el nuevo microbio dé origen. Evitamos que el gran desarrollo y largo vivir de los gérmenes produzca focos de contagio para los que rodean al enfermo, que lo llevarían luego al exterior en profuso reparto en sus relaciones, como antes ocurría, y, por tanto, no sólo disminuímos la letalidad, sino también la morbilidad de la difteria, morbilidad que disminuye aun más si utilizamos la acción preservativa plenamente probada del suero, inyectándoselo á los que asisten al enfermo ó á los que por cualquier otra razón están expuestos al contagio.

En los casos de difteria pura gravísima, ocasionada por la hipervirulencia natural del bacilo ó por no haber intervenido oportunamente, la curación se produce en la misma forma, aunque no tan rápidamente, por regla general, y

Digitized by Google

decimos por regla general, porque en algunos, ó por mejor decir, en bastantes, es tan rápido el paso de un estado alarmantísimo á la franca convalecencia, que parece haberse operado una verdadera resurrección.

En los casos de difterias asociadas, la influencia del suero no es tan manifiesta, sobre todo en los que la asociación séptica es la que predomina; pero si el suero se aplica á tiempo en las difterias puras, se evitará la asociación con la rápida terminación del proceso, y si la asociación se ha producido ya, pero con predominio del bacilo de Klebs-Löefler, dosis mayores y más repetidas de suero triunfan de la hipervirulencia comunicada á éste por el socio séptico y simplifican la enfermedad con la supresión de uno de sus factores. Es evidente que el enfermo puede sucumbir, en estos casos, víctima de la septicemia asociada á la difteria, pero nadie ha afirmado que el suero antidiftérico sirva para curar las diversas clases de septicemia.

No sostenemos con estas palabras que se haya llegado al desiderátum científico en materia de terapéutica patogénica de la difteria y de sus asociaciones. Se ha logrado mucho, se ha conseguido lo fundamental, se ha realizado una maravilla terapéutica, se ha levantado un grandioso edificio, construído sobre cimientos sólidos y duraderos, pero faltan aún muchos detalles de

Digitized by Google

comodidad y de ornato. Creemos que ha de perfeccionarse la fabricación de los sueros, llegando á obtenerlos de mucho mayor poder antitóxico; creemos que han de precisarse más aún sus indicaciones, y que éstas han de ser más extensas cuando sea mayor el potencial de aquéllos. Es tal nuestra fe en las leyes que rigen la acción de la terapéutica patogénica, que esperamos que los estudios experimentales han de llegar á lograr la inmunización de animales contra las infecciones mixtas y contra cada una de las diversas formas de asociación de la difteria, y esperamos también que el suero de los animales así inmunizados contra cada una de estas asociaciones, será el suero seguramente curativo de la misma asociación, cuando naturalmente se produzca y sepamos diagnosticarle con exactitud.

No se nos ocultan las dificultades que ofrece la realización de estos ideales, pero mucho mayores eran las que se han vencido hasta crear el método.

Comprendemos también las que presentaría en la práctica la existencia de tal variedad de sueros para combatir una enfermedad á base única, aunque con tan diferentes complicaciones ó asociaciones; pero estas dificultades nos parecen pequeñas si se comparan con las originadas por las interminables listas de agentes terapéuticos reputados útiles en cada enfermedad,

Digitized by Google

y entre los cuales tenían que elegir nuestros antecesores, y tenemos aún que elegir nosotros, en aquellas cuya terapéutica patogénica no se conoce todavía, el que nos parece más indicado en cada caso. Resultaría en todo caso que entre los varios sueros sólo habría uno verdaderamente específico para cada enfermo, ó sea que á cada forma de manifestación de la enfermedad convendría un solo remedio, residiendo, por tanto, la dificultad en la perfección del diagnóstico. Ocurre ahora lo contrario; las enfermedades son las únicas, los diagnósticos relativamente fáciles, los remedios múltiples y la elección del indicado en cada caso lo difícil. Ocurriría, por tanto, que sería entonces fácil curar en cuanto se lograra un buen diagnóstico, mientras que hoy es relativamente fácil diagnosticar las enfermedades, pero es bien difícil curar las que no cura por sí sola la acción de la *natura medicatrix*, en el tiempo que para ello necesita.

Respecto á la manera de explicar la acción del suero, nos remitimos á lo dicho al tratar del suero antitetánico, pero no podemos pasar en silencio los magníficos trabajos de Besredka. Practicó el sabio colega estos estudios con objeto de comprobar si, como parecía resultar de los experimentos de Gabritchewsky, Chatenay y Nicolás y Curmont, es la difteria una infección en la que los fenómenos que se producen

Digitized by Google

parecen hallarse en contradicción con lo que enseña la teoría fagocitaria acerca de la sensibilidad ó fuerza quimiotáxica de los leucocitos. En virtud de dicha fuerza deben éstos afluir en gran número á la sangre y permanecer en ella durante el mayor tiempo posible, en tanto que el organismo se halla bajo la acción de una infección, no disminuyendo en ella hasta que el peligro ha pasado, ó hasta que, por ser desigual la lucha, el virus se sobrepone á ellos. En la difteria parece ocurrir lo contrario, de atenerse á los citados trabajos y á los datos que á algunos observadores ha suministrado el análisis de la sangre en casos clínicos.

Los estudios de Besredka comprobaron que este aparente desacuerdo entre los fenómenos leucocitarios de la difteria y las enseñanzas de la teoría fagocitaria, depende de que, tanto en los estudios experimentales de los autores antes mencionados, como en el análisis de la sangre de los casos clínicos, se han contado los leucocitos en globo, sin establecer distinción entre los polinucleares y los mononucleares. Besredka hizo esta distinción y comprobó que en la intoxicación por grandes dosis de toxina diftérica, mortales, por tanto, en pocas horas, la hiperleucocitosis que Gabritchewsky y Nicolás y Curmont han observado en las horas que preceden á la muerte, contrariamente á lo que enseña la teoría fagocita-

Digitized by Google

ria, no es más que aparente en lo que se refiere á los polinucleares; que durante las dos primeras horas después de la inoculación los leucocitos no parecen apercibirse de la presencia de la toxina, pero desde que empieza la tercera hora los polinucleares empiezan á ponerse en movimiento, por más que el número total de leucocitos permanezca aún estacionario. Desde la quinta ó sexta hora se observa un aumento progresivo, primero lento, después rápido, de los polinucleares, cuyo número llega al máximum á las catorce ó diez y seis horas después de la inoculación, para empezar luego á descender, empleando en esta disminución mucho menos tiempo del que habían necesitado para llegar á su máximum. Su número disminuye rápidamente, y en las horas que preceden á la muerte es menor que el normal ó vuelve al mínimum que ha presentado en el curso de la intoxicación.

Demostraron también los estudios de Besredka, que existen estrechas relaciones entre las variaciones leucocitarias y las oscilaciones térmicas, y que los polinucleares desempeñan un papel activo en la defensa del organismo, aun en estas intoxicaciones por grandes dosis de toxina, por el contrario de lo afirmado por Nicolás y Curmont, refiriéndose al total de leucocitos y contando englobados los mono y los polinucleares.

Digitized by Google

Pusieron asimismo de manifiesto dichos estudios que, en las intoxicaciones lentas, la intervención de los polinucleares es constante, con alternativas de victoria ó de derrota por parte de los leucocitos, pero sin armisticio alguno, y sin que la lucha cese hasta que muere el animal.

Comprobaron también los experimentos de este investigador la gran actividad de los polinucleares en la defensa del organismo durante el curso de una inmunización contra la toxina diftérica, actividad que aumenta en las primeras horas que siguen á cada inyección de la toxina, y asimismo que, *en los animales intoxicados por grandes dosis de toxina y curados por el suero,* la curva que representa la marcha de los polinucleares no tiene la forma parabólica á máximum único que presenta en aquellos que deben morir, por no haber intervenido el suero.

«Bajo la influencia de éste, dice el sabio y paciente investigador, la curva que se produce es análoga á la que hemos visto en la intoxicación lenta por dosis débiles. Vemos también en estos casos oscilaciones notables de los polinucleares, oscilaciones continuas y cuyo carácter consiste en mantenerse siempre por encima de la normal la cifra de dichos leucocitos. Las oscilaciones tienen lugar durante los doce ó quince días que dura la enfermedad, y á medida que el animal se aproxima á la curación, la amplitud de las osci-

Digitized by Google

laciones se hace cada vez menor, para reducirse á cero cuando el animal está completamente restablecido.»

Los referidos estudios parecen explicar claramente la acción estimulante del suero sobre los leucocitos polinucleares, los cuales, auxiliados por esta benéfica acción de fortaleza ó de estímulo, conseguirían lo que no pueden conseguir sin este auxilio cuando se trata de dosis superiores á sus fuerzas propias y naturales, lo que consiguen por su solo esfuerzo cuando la cantidad ó la calidad de la substancia inoculada no es superior á él y no basta, por tanto, para acabar con la vida del animal, produciéndole tan sólo un estado de desquilibrio ó de enfermedad, contra el que por sí sólo se defiende.

Trató luego Besredka de comprobar en la clínica los descubrimientos que sus estudios experimentales habían puesto de manifiesto, pues si bien las investigaciones clínicas acerca de la leucocitosis en la difteria eran ya numerosas, adolecían estos trabajos del mismo defecto que los experimentales á que antes hemos aludido; se habían contado en ellos los leucocitos en globo, sin tener en cuenta que no todos los glóbulos blancos tienen la misma significación. Esta confusión de leucocitos mono y polinucleares había producido numerosas contradicciones en los resultados obtenidos.

Digitized by Google

Verificó Besredka sus estudios en 49 niños de tres á cinco años de edad la mayor parte de ellos, teniendo en cuenta al escoger estas edades las variaciones que sufre la relación entre los mono y polinucleares, según la edad del individuo, y que siendo el 20 por 100 la proporción en que se hallan los polinucleares con relación á los mononucleares durante los primeros meses de la vida, aumenta luego rápidamente esta proporción, llegando al 35 ó al 40 por 100, por término medio, en los niños de tres á cinco años, en algunos de los cuales, según el referido autor, pueden igualarse en número unos leucocitos con otros y encontrarse, por tanto, el 50 por 100 de polinucleares, sin que Besredka haya visto ningún niño de esta edad, sano ó convaleciente, en el que pasasen de dicha proporción, y pudiendo, por tanto, afirmarse que, siempre que en dicha edad sea la proporción de los polinucleares mayor del 50 por 100, se trata de un estado patológico, de una verdadera hiperleucocitosis polinuclear.

De los 49 niños observados, 14 lo fueron en distintas épocas de su enfermedad y 35 con toda regularidad desde el día de su entrada en el hospital al de su salida, cuidando de extraer la gota de sangre todos los días á la misma hora, á fin de colocarse en idénticas condiciones, en la medida de lo posible.

Digitized by Google

El rasgo característico de todas las curvas obtenidas fué el aumento considerable de polinucleares, comparándolos con los que existen en el estado normal. Su número ascendió hasta formar el 70 y aun el 85 por 100 en lugar del 50, que, como hemos dicho, constituyen el máximum en el estado de salud. En los casos en que se examinó la sangre en el momento en que los niños entraron en el hospital, y, por tanto, antes de que se los hubiera aplicado el suero antidiftérico, que fueron en número de 20, se pudo observar al día siguiente, después de la aplicación del suero, un aumento notable de los polinucleares, en la mayoría de los casos. «Este aumento de los polinucleares, comprobado al día siguiente de la inyección del suero, ¿será debido á ésta?», se pregunta el sabio investigador, y se responde á sí mismo: «Es muy probable. En efecto; hemos comprobado con frecuencia que sólo existe, antes de la aplicación del suero, el 50 por 100 próximamente de polinucleares, cifra que, como veremos luego, indica un pronóstico grave. Ahora bien: es probable que estos niños pobres en polinucleares sean precisamente los que no hubieran sobrevivido abandonados á sus propias fuerzas y los que han curado por la influencia del suero, que hizo elevarse rápidamente el número de polinucleares al día siguiente de la inyección. En cuanto á los niños que al llegar al hospital presentan

Digitized by Google

ya un número considerable de polinucleares, el que se modifica poco ó nada bajo la influencia del suero, es probable que pertenezcan al número de aquellos para los que el suero constituye un medicamento de lujo y que se hubieran curado también antes de la época seroterápica.

»Cuando se examinan simultáneamente las curvas de los polinucleares y de la temperatura, prosigue Besredka, llama la atención el hecho siguiente: el termómetro indica la defervescencia, el niño presenta fenómenos generales y locales más satisfactorios cada vez, y sin embargo, los polinucleares no cesan de presentar una actividad muy notable. Consiste esto en que son mucho más sensibles que todos nuestros medios de investigación.

»En realidad, sabemos muy bien que el niño, á pesar del descenso de la temperatura, á pesar de la desaparición de los fenómenos generales y locales, no deja de ser un enfermo al que sería temerario y peligroso considerar como curado. Esto es lo que nos dicen los polinucleares.»

Afirma luego que los polinucleares continúan siendo más numerosos que los mononucleares durante un tiempo que varía entre cinco y diez días después de la terminación de la fiebre, y que no vuelven al estado normal hasta que el niño entra en franca convalecencia; de manera que cuando ningún signo físico revela el estado patológico,

Digitized by Google

sólo los leucocitos atestiguan la realidad de este estado, que el médico adivina gracias á su sentido clínico, que le aconseja no dar de alta al enfermo hasta diez ó doce días después que han desaparecido las manifestaciones patológicas.

Los descubrimientos revelados á Besredka por sus estudios experimentales y por sus investigaciones clínicas eran sumamente útiles, no sólo bajo el punto de vista científico con que los había emprendido, sino también bajo el punto de vista de la clínica, por los datos que podían facilitar para el pronóstico. Así lo comprendió dicho autor cuando dice: «Es un hecho sobre el que no nos cansaremos de insistir, que los polinucleares parecen marchar de acuerdo con el estado general del enfermo. Muy numerosos cuando el niño camina normalmente hacia la curación, disminuyen cada vez más cuando la enfermedad lleva mal camino; en otros términos, el grado de la polinucleosis retratará el grado de gravedad de la infección.»

Del análisis de uno de los casos relatados por el mismo autor se deduce que, cuando la difteria no sigue una marcha regular, el descenso rápido de la polinucleosis anuncia una complicación que ningún síntoma físico revela aún, y que una polinucleosis intensa indica la próxima mejoría ó curación de la enfermedad, aunque la temperatura se mantega elevada y los síntomas

Digitized by Google

locales y generales no sean los más á propósito para inspirar confianza. Esta polinucleosis intensa sirvió al autor de tan interesantes estudios para hacer un pronóstico favorable en el caso á que aludimos, á pesar de que se había llamado á la madre del niño, porque su muerte se consideraba cuestión de pocas horas.

Como nueva prueba de la exactitud de estos hechos, están los análisis de la sangre de los nueve enfermitos muertos por difteria, observados por el mismo Besredka. Por el contrario de lo que ocurre en los casos que se terminan por la curación, en los que la cifra de polinucleares oscila entre el 60 y el 85 por 100 por término medio, en los que deben morir esta cifra no pasa apenas del 50 por 100 y algunas veces no llega siquiera á esta proporción. «En otros términos, dice Besredka, cuando el niño no puede curar, este hecho se traduce por la impotencia en que se encuentra de poner en juego un número de polinucleares superior al que posee en su estado normal.»

Los casos de muerte presentan la particularidad de que, además de los leucocitos poli y mononucleares, se encuentran en la sangre formas intermedias que no pueden incluirse en unos ni en otros.

Todos estos hechos han permitido á Besredka formular, en lo que se refiere á la difteria pura,

Digitized by Google

estas proposiciones, que han sido confirmadas por el estudio de numerosos casos:

«*Cuando al día siguiente y al otro de haberse inyectado el suero presenta el niño más del 60 por 100 de polinucleares, el pronóstico es favorable, sean los que sean la temperatura, el pulso y el estado general.*

»Para mayor seguridad, conviene repetir el examen de la sangre; si el número de polinucleares va aumentando, la curación puede considerarse como cierta.

»*Si, por el contrario, en un niño de tres ó más años, la temperatura es elevada, y si, á pesar de la inyección de suero, la cifra de polinucleares se mantiene á 50 por 100, el pronóstico es malo; si la cifra de polinucleares es inferior á 50 por 100, si la temperatura permanece elevada, y si se encuentran en la sangre las formas intermedias, el niño puede ser considerado como perdido, aunque el estado general parezca mejorar.*»

Nos parece que estos estudios significan un gran adelanto en la cuestión de interpretación del modo de obrar del suero, y que aumentan las probabilidades de hacer un buen pronóstico, que tan difícil es en muchos casos de difteria.

Para darse cuenta del por qué es curativo el suero antidiftérico en tanto que sólo es preservativo el antitetánico, cuya acción y preparación están regidas por idénticas leyes é iguales

Digitized by Google

procedimientos, no es preciso apelar á la ingeniosa teoría de los enzimas de Doyon y Courmont; basta fijarse en que, en tanto que el tétanos no se revela por manifestación alguna hasta que empieza la toxemia incurable, nos avisan con tiempo las manifestaciones locales de la difteria. Tampoco cura ésta el suero antidiftérico si se aguarda para aplicarlo á que se desarrollen las manifestaciones de la toxemia diftérica. Ya lo hizo Roux constar así.

Tanto los estudios experimentales como la experiencia clínica recomiendan que se emplee el suero lo antes posible.

Esta es también la costumbre adoptada por la gran mayoría de los prácticos. En cuanto se observen síntomas sospechosos de difteria, debe practicarse una inyección de suero, sin perjuicio de proceder inmediatamente al estudio bacteriológico de los exudados.

La dosis de suero que se aplique debe estar en relación con la edad del enfermo y con la intensidad de las manifestaciones de la enfermedad. Por regla general, bastarán de 10 á 15 c. c. en los niños menores de tres años, 20 c. c. en los mayores de tres años y menores de quince, y de 30 á 40 en los adultos, sin perjuicio de repetir la dosis si las circunstancias indicasen la conveniencia de hacerlo. La extensión de las falsas membranas en la garganta, su localización larín-

Digitized by Google

gea ó tráqueo-bronquial ó la presentación de síntomas de intoxicación general, exigen el aumento y la repetición de las dosis como único medio de aspirar á evitar la traqueotomía ó la intubación en los dos primeros casos y la asfixia ó la toxemia rapidísimas en los dos últimos.

Las inyecciones deben practicarse en los lados del vientre, valiéndose de la jeringa de Roux y observando las reglas de una asepsia perfecta.

Cuando se inyectan 30 ó 40 c. c. deben introducirse en dos tiempos, practicando una punción en cada lado del vientre.

Como preventivo se administra el suero en igual forma y á la dosis de 5 c. c. para los niños y de 10 para los adultos.

La aplicación del suero no se opone ni puede oponerse á que se empleen otros agentes de terapéutica patogénica local, como los lavados de la garganta con soluciones de ácido bórico ó con una de licor de Labarraque á razón de 50 gramos de licor por litro de agua, cuyos lavados pueden practicarse tres ó cuatro veces por día, valiéndose para ello de un irrigador, con lo que se evitan los traumatismos de la mucosa. Lo que proscribe la terapéutica patogénica son los toques y frotes con preparaciones cáusticas que, destruyendo la mucosa ó produciendo en ella un estado flogístico, favorecen la penetración y pululación del bacilo.

Digitized by Google

Barbier recomienda en las difterias asociadas el empleo de una solución de fenol sulforicinado en la proporcion de 20 á 40 por 100, como parasiticida no cáustico. En la difteria estreptocóccica deberá emplearse el suero antiestreptocóccico en combinación con el antidiftérico.

Tampoco se opone la terapéutica patogénica á que auxiliemos al enfermo en tanto que combatimos, por medio de ella, la enfermedad, y á que empleemos con este fin los tónicos, como la tintura de kola, el extracto blando de quina ó el suero artificial en los casos de gran abatimiento ó depresión, el café ó la cafeína en los de colapso cardíaco, etc.

La alimentación debe ser substanciosa y formar parte de ella los vinos generosos y el alcohol, á no ser que la presentación de la albuminuria imponga el régimen lácteo.

La circunstancia de encontrarse en el *ozena* un microbio muy parecido al de Löefler, indujo á aplicar el suero antidiftérico al tratamiento de la referida enfermedad, y los resultados no han podido ser más favorables. El número de los casos y el estudio hecho de los mismos no son suficientes todavía para formar un juicio tan fundado como el que tenemos acerca de su acción en la difteria, pero sí para hacernos concebir grandes esperanzas de que se llegue á obtener

Digitized by Google

la completa curación de tan molesta enfermedad.

También se ha empleado con éxito el suero antidiftérico en varios casos de asma bronquial, entre los que es notable el publicado por el doctor Montané en *El Siglo Médico* y reproducido en la *Revista de Medicina y Cirugía Prácticas.*

Ni se ha explicado aún el mecanismo del éxito del suero antidiftérico en tales casos, ni éstos son, desgraciadamente, lo bastante numerosos para poder formar juicio; pero creemos que debe continuar ensayándose, puesto que se trata de una enfermedad rebelde, cuyas accesiones tenemos medios de aliviar, pero nos faltan en cambio para oponernos con éxito á su repetición.

Digitized by Google

CAPÍTULO IV

SEROTERAPIA ANTIVENENOSA

Diferencias y semejanzas entre la intoxicación por mordeduras de reptiles venenosos y la producida por las toxinas microbianas.—Estudios experimentales.—Acción de varias substancias sobre estos venenos.—Inmunidad natural é inmunidad adquirida por procedimientos empíricos.— Terapéutica patogénica experimental.— Suero antivenenoso.—Aplicación de la terapéutica patogénica á la clínica.

Llámase suero antivenenoso al procedente de animales inmunizados contra la intoxicación que produce la mordedura de los diversos reptiles venenosos y destinado á prevenir y á curar los efectos de esta clase de venenos animales.

La etiología y la patogenia de estas intoxicaciones son y han sido siempre bien claras. No se han hecho precisos para explicárnoslas ni los pacientísimos estudios, ni las prolongadas investigaciones experimentales exigidas para la aclaración de la etiología y de la patogenia de las infecciones y las intoxicaciones microbianas. No se trata aquí de seres microscópicos que sigilosamente se introducen en el organismo, en el que tanto tiempo y tanto trabajo ha costado de-

Digitized by Google

mostrar su presencia; no se trata tampoco de toxinas cuya fabricación por sus agentes productores ha sido tan difícil sorprender. En los casos que son objeto de este capítulo todo ocurre á nuestra vista, sin dejar duda alguna acerca del mecanismo de la producción de los fenómenos. El animal muerde, se le ve y se le siente morder, lanza su veneno en la herida producida por su propia mordedura y la intoxicación se produce acto continuo más ó menos intensa, más ó menos grave, mortal muchas veces, pero siempre con causa manifiesta, marcha rápida y mecanismo conocido. Del propio animal, cuya mordedura sabemos que es venenosa, podemos recoger su veneno, sin necesidad de culturas ni preparaciones previas. Se trata de un hecho, por decirlo así, más material, más químico, menos biológico, de un término medio entre la brutal intoxicación por algunos venenos minerales y vegetales y la más lenta toxemia originada por las toxinas microbianas, de la que se distinguen también por lo rápidamente que se desarrollan los efectos de las intoxicaciones debidas á la mordedura de reptiles venenosos, las cuales se asemejan más en esta rapidez á los venenos vegetales y minerales que á las toxinas microbianas.

Por eso constituye el estudio de la inmunización contra estos venenos y de la preservación y curación de los efectos de los mismos por la te-

Digitized by Google

rapéutica patogénica el caso más probatorio, el más materialmente visible de la comprobación de la gran ley que preside á todos los fenómenos de la misma.

Impresiona más vivamente nuestros sentidos la observación de un hombre ó de un animal que puede ser mordido impunemente una y cien veces por una serpiente de cascabel, que la de la preservación de muchos casos de tétanos experimentalmente producidos ó la curación de otros muchos de difteria natural ó experimentalmente desarrollada, por más que unos y otros sean igualmente probatorios bajo el punto de vista científico.

A pesar de las diferencias que hemos señalado entre la forma de producirse las intoxicaciones originadas por estos venenos y la que presentan en su desarrollo las debidas á toxinas microbianas, existen entre una y otra forma de intoxicaciones grandes analogías.

Los reptiles venenosos, como los microbios patógenos, fabrican su veneno en el interior de ellos mismos, y la puerta de entrada que el microbio necesita para penetrar en el organismo, é introducir en él su veneno, se la abre el reptil con su diente perforado.

Desconocida nos es aún la naturaleza de los venenos de los reptiles que los producen, como nos es desconocida la naturaleza de las toxinas

Digitized by Google

microbianas. Parécense, por sus efectos, los venenos de los reptiles á los de algunas toxialbúminas vegetales, estudiadas por Ehrlich; pero los experimentos de Calmette han demostrado que si se separan todas las substancias albuminoideas del veneno por medio del calor discontinuo, se observa que éstas no ejercen acción tóxica, y si luego se dializa el veneno durante veinticuatro horas en una corriente de agua esterilizada, se obtiene una substancia que, desecada en el vacío, presenta el aspecto de un polvo amorfo obscuro que es cuarenta veces más tóxico que el veneno normal y que mata reproduciendo los fenómenos clásicos de la mordedura. Las reacciones químicas de esta substancia, que parece ser el principio activo del veneno de las serpientes, indican que ésta tiene gran afinidad con las diastasas y toxinas microbianas y vegetales; pero sin que haya medio ni procedimiento físico ni químico capaz de distinguir este veneno, como tampoco pueden distinguirse las toxinas diftérica ó tetánica. Sólo la reacción *in anima vili* en medicina experimental y las reacciones sintomatológicas en clínica pueden servirnos para distinguir unas de otras estas diversas especies de tóxicos.

No existe identidad absoluta en la agudeza del envenenamiento ni en sus mortíferos efectos cuando procede éste de diversas especies de cule-

Digitized by Google

bras, ni aun entre los producidos por animales de la misma especie, ni aun en los que origina un mismo animal. En éste, como en todos los casos de intoxicación, es preciso tener en cuenta el agente productor, el terreno en que se siembra el veneno, y el momento, circunstancias y sitio en que la intoxicación se produce; tampoco existe identidad en la agudeza de las diversas toxemias microbianas, ni siquiera en algunas de las producidas por gérmenes de la misma especie, dependiendo siempre su grado de agudeza de las mismas circunstancias.

La virulencia y la difusibilidad del veneno de las serpientes es extraordinaria; si se introduce en el último tercio del rabo de un ratón una dosis mortal de veneno y *un minuto* después se corta el rabo á dicho animal por el tercio superior, el envenenamiento sigue su curso y el animal muere. Este hecho explica la ineficacia de los más enérgicos y rápidos tratamientos locales, tales como la incisión ó la cauterización de la herida. Hemos visto que lo mismo ocurre en el tétanos en cuanto empieza la toxemia, según lo prueban los experimentos de Nocard.

En unos y otros casos es un ser viviente, macro ó microscópico, el agente productor del veneno que origina la intoxicación, y en unos y otros casos puede el agente mismo introducir su veneno en el organismo ó podemos introducir

Digitized by Google

nosotros experimentalmente en él el mismo veneno que hemos recogido fuera, en las culturas en las intoxicaciones de origen microbiano, del mismo animal venenoso en el otro, á cuyo fin se procura irritar á estos animales y recoger el veneno que brota de su aparato secretor en un cristal de reloj que se les da á morder.

Lo mismo estos venenos que las toxinas microbianas pierden su toxicidad por la acción del calor, pero los venenos resisten mayores temperaturas que las toxinas. La luz disminuye también la toxicidad de unos y otros.

Gautier estudió con gran minuciosidad la naturaleza de estos venenos y sus analogías con las toxinas microbianas.

Los estudios experimentales de Calmette, de Fraser, de Phisalix, de Bertrand, de Guerin y de Nowak han demostrado que los venenos de todos los reptiles venenosos de los diversos países presentan unos con otros estrechas analogías; que la bilis, el glicocolato de sosa, la colesterina, el suero antitetánico, el de perros vacunados contra la rabia y aun ciertos sueros normales de caballo ó de perro y otras substancias de diversos orígenes, producen fenómenos más ó menos graduados de suspensión ó de retraso de la intoxicación, cuando se mezclan *in vitro* con el veneno, pero que no se producen estas suspensiones ó retrasos cuando se introducen estas subs-

Digitized by Google

tancias en el organismo algunas horas antes que el veneno, ni tampoco ejercen acción terapéutica si se introducen después; que la acción leucocitaria se manifiesta en estas intoxicaciones por la constante hiperleucocitosis que se observa siempre que se introduce el veneno en el organismo, ya sea localmente ó por inyección intravenosa, y también por el hecho de que si se inocula el veneno diluído en una pequeña cantidad de exudado leucocitario fresco, se observa siempre un retraso considerable en la intoxicación y á veces se logra conservar la vida del animal; que los centros nerviosos no ejercen sobre estos venenos la misma acción que sobre la toxina tetánica, puesto que la mezcla de ellos con emulsiones de substancia cerebral de conejos ó de serpientes no impide ni retada la intoxicación.

Calmette opina que la acción retardadora ó suspensora que las substancias antes mencionadas ejercen sobre la intoxicación, no es una acción antitóxica específica, sino una acción pasajera de estímulo de los leucocitos encargados de retener y destruir el veneno.

Han demostrado también los estudios de dichos autores que las principales lesiones encontradas en la autopsia de los animales sometidos á la acción de estos venenos son lesiones de degeneración grasienta, que afectan en primer término al hígado y luego á los riñones y al pul-

Digitized by Google

món, siendo notable que estas lesiones degenerativas grasientas se encuentren hasta en los animales que han sucumbido á la media hora de haber sido envenenados, y aumenten á medida que ha transcurrido más tiempo; que la necrosis del parénquima del hígado se produce también rápidamente, sobre todo en los perros, de tal modo, que cuando el animal sobrevive algún tiempo á la intoxicación, el hígado se encuentra casi completamente destruído, en parte por el proceso esteatógeno, y en parte por la necrosis, acompañada á veces de una vaso-dilatación considerable. Las lesiones producidas por estos envenenamientos presentan, por tanto, gran semejanza con las encontradas por Sanarelli en las autopsias de los fallecidos á consecuencia de la fiebre amarilla.

Los estudios de Lacerda y de Wehrmann han probado que estos venenos emulsionan las grasas, coagulan la leche y disuelven la fibrina; y que ciertas diastasas animales y vegetales, como la ptialina, la pancreatina y la papaína, neutralizan *in vitro* la acción de los venenos, puesto que la inoculación de una mezcla de éstos con aquéllas, en determinadas proporciones, no desarrolla los mortíferos efectos del veneno; que otras, como la pepsina y la amilasa, ejercen también una acción modificadora de la toxicidad de los venenos, aunque mucho menos activa que las

Digitized by Google

anteriores, y, por último, que otras diastasas no ejercen sobre ellos ninguna acción manifiesta.

Los de Calmette demostraron asimismo que la potasa, la sosa, el agua oxigenada, diversos ácidos, los carbonatos de sosa y de amoníaco, el agua iodada, bromada ó clorada, la solución de Graam y el tricloruro de etilo no ejercen acción alguna sobre el veneno de las serpientes, y que, en cambio, neutralizan el veneno, formando con él un precipitado insoluble, el cloruro de oro, el hipoclorito de sosa y el cloruro de cal.

Sabido es que la saliva de varios animales, incluso la humana, así como la sangre de la anguila, del congrio, de la víbora y de otros ofidios, contienen substancias venenosas, y los experimentos de Wehrmann demuestran que el suero de anguila pierde la mayor parte de su toxicidad si se le calienta á 58° durante quince minutos; que así calentado previene los efectos del mismo suero de anguila no calentado, y preserva de la acción de éste á los animales á los que previamente se les inyecta; que este suero de anguila calentado preserva también á los animales contra la acción del suero de víbora, pero sólo durante las veinte ó veinticuatro horas que siguen á su inyección, pero que no ejerce acción neutralizante ni antitóxica sobre el uno ni sobre el otro; que el suero antivenenoso inyectado á las anguilas veinticuatro horas antes de sangrar-

Digitized by Google

las atenúa mucho la toxicidad de su sangre; que dicho suero es preventivo y curativo del envenamiento producido por el suero de anguila; que el suero de conejo inmunizado contra el suero de anguila, es preventivo y curativo contra la acción tóxica del mismo suero de anguila y la del suero de víbora; que la bilis de buey destruye *in vitro,* por su mezcla con él, la toxicidad del suero de anguila, y que lo mismo ocurre con la bilis de anguila con relación al suero de la misma, pero no ejercen acción preventiva ni la bilis de buey ni la de anguila y parecen obrar en la mezcla por una acción digestiva.

La sintomatología de estos envenenamientos consiste, en los producidos por la víbora, en síntomas locales de vivo dolor y escozor, que se extiende rápidamente á todo el miembro en que la mordedura ha tenido lugar, el cual se inflama, y cuyos movimientos se dificultan; los tegumentos próximos á la herida se ponen rojos, tumefactos y cubiertos de flictenas; la herida produce una secreción poco intensa, y algunas veces es asiento de un proceso gangrenoso; y en síntomas generales que consisten en cierta angustia, con sensación de desfallecimiento y tendencia á la lipotimia y al síncope.

La mordedura del cobra-capelo y de la serpiente de cascabel no es muy dolorosa, según los médicos ingleses y franceses que ejercen en

Digitized by Google

la India, y se caracteriza principalmente por la sensación de entorpecimiento que se presenta en la región mordida y que se propaga rápidamente á todo el cuerpo y provoca síncopes y desfallecimientos; la boca se contrae y deja escapar una saliva espesa; la lengua se hincha; los dientes se aprietan; sobreviene el coma profundo, y el herido expira en pocas horas.

De los estudios experimentales de Nowak acerca de las lesiones anatómicas é histológicas producidas por estas intoxicaciones, parece resultar que el hígado, destinado á destruir ó neutralizar las materias tóxicas que invaden el organismo, es el órgano que más directamente sufre las consecuencias de retener en sus células el veneno que éstas no pueden destruir ni transformar, y que ocasiona en ellas una alteración profunda de la que el riñón y los pulmones participan luego; pero la sintomatología, tanto de la intoxicación natural como de la experimentalmente producida, parece en cambio revelar que donde el veneno ejerce principal y rápidamente su acción es en los centros bulbares. Es posible que ambas cosas ocurran, y que mientras se producen en el hígado, riñones y pulmón las lesiones anatómicas reveladas por la autopsia, acaben con la vida del individuo los desórdenes funcionales que el mismo veneno ocasiona en los centros nerviosos.

Digitized by Google

El estudio de la terapéutica patogénica de esta especie de intoxicaciones no tenía gran importancia práctica para Europa, país privilegiado en esto, puesto que no existen en él los reptiles portadores de tan enérgicos venenos, y sí tan sólo la víbora y el escorpión, cuya mordedura ó picadura rara vez es mortal; pero sí la tenía grandísima para América, África y Asia, en las que se calcula que los reptiles venenosos producen más de veinte mil víctimas por año. Tenía también, como antes hemos dicho, el grandísimo interés científico de comprobar, en hechos tan visibles, la exactitud del principio que informa la Seroterapia.

Practicaron Calmette, Fraser y otros investigadores inoculaciones en los animales del veneno de diversas clases de culebras venenosas, extraído por los procedimientos antes indicados, y comprobaron que, de las diferentes vías por que el veneno puede introducirse, es la intravenosa la que más mortíferos y rápidos efectos produce; que no parece ejercer éste acción tóxica sobre la mucosa del tubo digestivo, por lo cual se puede chupar impunemente una mordedura de serpiente, á fin de impedir que el veneno se absorba y penetre en la circulación, siempre que la mucosa buco-faríngea esté sana; que la ingestión de los venenos en pequeñas dosis no produce tampoco efectos tóxicos, ya

Digitized by Google

sea porque son eliminados sin absorberse ó porque los neutralizan la ptialina de la saliva y el jugo pancreático, con arreglo á lo que se ha comprobado que ocurre *in vitro,* al estudiar la acción de las diastasas sobre estos venenos; que los animales pueden ser protegidos contra la intoxicación producida por la mordedura, teniendo la precaución de inyectarles con anticipación en el sitio en que ésta ha de verificarse, 8 ó 10 c. c. de una solución de cloruro de oro al 1 por 100, con la que el veneno forma un precipitado insoluble, según habían demostrado también los estudios *in vitro;* que los mismos animales pueden también ser curados de la mordedura, cuidando de interrumpir la circulación venosa entre el miembro mordido y el corazón, é inyectando en la misma herida y en sus inmediaciones la misma cantidad de la solución de cloruro de oro, antes de que transcurran diez minutos después de la mordedura ó de la inoculación del veneno; que puede también impedirse seguramente la muerte de los animales á los que se ha inoculado una dosis de veneno mortal en menos de dos horas, inyectándoles en la región en que aquélla se ha verificado una solución de cloruro de cal ó hipoclorito de sosa al $^1/_{12}$ durante los veinte primeros minutos siguientes á la inoculación; y que si la inyección de cloruro de cal ó de hipoclorito de sosa se practica á los treinta y aun á los cincuenta minutos

Digitized by Google

siguientes á la inoculación, se logra todavía en muchos casos curar al animal.

Como la gran mayoría de las mordeduras de reptiles venenosos no son mortales en el hombre en las dos primeras horas, pues la muerte suele tardar en sobrevenir un tiempo que oscila entre dos y treinta y seis horas y aun más, eran ya bastante grandes las ventajas debidas á estas primeras aplicaciones de la terapéutica patogénica, á la parte verdaderamente química de la misma, á sus procedimientos mecánicos, pero la aspiración científica no podía quedar satisfecha con ellos.

Se sabía que, desde tiempo inmemorial, existen los llamados domadores de serpientes, de los que algunos practican un verdadero juego de prestidigitación, arrancando á los reptiles que exhiben el aparato secretor, pero otros gozan indudablemente de una verdadera inmunidad, puesto que pueden ser mordidos impunemente muchas veces por los mismos reptiles cuya mordedura ocasiona la muerte rápida de cualquier animal no refractario. Este hecho está plenamente probado. Se sabía también que los naturales de los países en que abundan los reptiles venenosos emplean empíricamente ciertos procedimientos de vacunación ó inmunización contra el veneno de los mismos, la base de cuyos procedimientos es el propio veneno. Se sabía que han

Digitized by Google

existido razas, como la de los Psilos, de que hablamos en el capítulo primero, que gozaban de la misma absoluta inmunidad contra dichos venenos. Se sabía que ciertas especies animales, como las culebras, el cerdo, el erizo y el yoneumon (cuadrúpedo carnicero, parecido á la garduña), son refractarios á la acción de estos venenos, circunstancia que, unida á su propiedad de atacar á las culebras venenosas y acabar con ellas, hizo que, en la antigüedad, fuera este último animal objeto de profunda reverencia para los Egipcios.

Tratóse de conferir inmunidad á animales no refractarios, inyectándoles suero de otros refractarios; pero el procedimiento no dió resultado, como no lo había dado en las intoxicaciones microbianas. La sangre de un animal refractario no confería á otro no refractario ninguna especie de inmunidad, ni siquiera transitoria.

Partiendo del hecho de que, como ocurre en casi todas las enfermedades virulentas, los animales que sucumben casi siempre á las mordeduras de serpientes pueden ser mordidos impunemente por ellas, una ó varias veces, en ciertas condiciones y mostrarse luego refractarios, trató Calmette de producir en los animales la inmunización artificial contra la acción de los venenos de los reptiles, inoculándoles primero pequeñas dosis de veneno atenuado por la acción del calor y después dosis crecientes del veneno virulento. Los

Digitized by Google

primeros ensayos que practicó el año de 1892 no le dieron resultado.

Phizalix y Bertrand lograron dos años después inmunizar á los conejillos de Indias contra el veneno de la víbora, valiéndose para ello del mismo veneno sometido, durante cinco minutos, á una temperatura de 80°.

Calmette declaró, en la misma época, que era posible conseguir la inmunización de los animales por medio de la repetición de pequeñas dosis del veneno ó por inyecciones del mismo, modificado por el calor ó por su mezcla con hipocloritos alcalinos ó con el cloruro de oro. Con el primero de dichos métodos se llega á conseguir la inmunización contra cantidades considerables de la substancia venenosa, puesto que, en dos meses, se logra que tolere fácilmente un conejo la enorme dosis de seis miligramos de veneno, dosis capaz de matar doce conejos; pero este método es lento y de aplicación difícil. El segundo de los procedimientos es también lento y poco seguro y no permite la inmunización más que contra pequeñas dosis de veneno. Por eso prefirió Calmette el tercero, y procede inyectando el veneno mezclado con dosis decrecientes de una solución al 1 por 60 de hipoclorito de cal.

Comprobaron luego estos autores que el suero de los animales inmunizados contra el veneno, por medio de cualquiera de estos métodos, posee

Digitized by Google

propiedades semejantes á las que se han comprobado en el suero de los animales inmunizados contra el tétanos y la difteria. Calmette probó también que el suero de los animales inmunizados contra el veneno más virulento, como el de la serpiente de cascabel, el del cobra-capelo ó el del natja, no sólo preserva y cura á otros animales de la acción del veneno de estos reptiles, sino también de la de los producidos por otros cuyo veneno es menos virulento, como la víbora ó el lefa, y, lo que es más notable, de la del de otros animales venenosos que no pertenecen á la especie de los reptiles, como el escorpión y las arañas.

Afirma Calmette que el suero obra sobre el veneno *in vitro,* fundándose para hacer esta afirmación en que si se mezcla *in vitro* el suero con el veneno y se inocula la mezcla á un animal virgen de otros experimentos, queda el veneno sin acción, puesto que el animal no sufre molestia alguna, lo mismo que ocurre cuando se inocula á un animal, también virgen, la toxina tetánica ó la diftérica mezcladas con los sueros antitetánico ó antidiftérico.

El argumento no nos parece muy sólido desde el momento en que, para demostrar la destrucción *in vitro* del veneno por el suero, tenemos que someter suero y veneno mezclados á la reacción del organismo viviente como único medio de prueba, pues una vez introducidos ambos

Digitized by Google

y puestos en contacto de la célula viviente, sabemos, sí, que el veneno queda sin acción, pero no nos parece esto bastante fundamento para decidir si el suero ha neutralizado directamente el veneno ó si éste ha sido neutralizado por la célula leucocitaria estimulada por el suero. El hecho de que, si en lugar de inocular la mezcla á un animal virgen de experimentos, se inocula á uno que haya sido utilizado para anterioriores experiencias, sufre éste la acción del veneno á pesar de la mezcla de éste con el suero, hecho comprobado en lo que á las toxinas tetánica y diftérica se refiere, y que no sabemos si ha sido estudiado en los venenos de reptiles, habla en favor de la segunda hipótesis, puesto que no puede interpretarse más que como una mayor facultad de reacción en la célula, no gastada en anteriores experimentos, del animal virgen y una disminución de esta facultad en la que ya ha tenido que reaccionar contra otras intoxicaciones, desde el momento en que del mismo veneno y del mismo suero y de la misma mezcla se trata en el caso en que se inoculan al animal que no ha sufrido la acción de otros experimentos y al que la ha sufrido. Los experimentos de Fraser, que demuestran que también se previene la intoxicación inyectando simultánea, pero separadamente y en distintas regiones, el veneno y el suero, hablan también en favor de la segunda hipótesis.

Digitized by Google

Lo que sí resulta evidente, y es lo importante, bajo el punto de vista práctico, es que el suero de un animal inmunizado contra el veneno de los reptiles preserva á otro de la acción de dicho veneno. Si en inyección intraperitoneal ó hipodérmica se introducen á un conejo no inmunizado 3 ó 4 c. c. de suero de otro inmunizado y luego se le inocula, ya sea inmediatamente ó en un espacio de tiempo de veinticuatro ó de cuarenta y ocho horas, una dosis de veneno capaz de matar á dos conejos, se observa que éste no produce en el conejo, objeto del experimento, ningún efecto tóxico.

También resulta evidente que dicho suero cura la intoxicación cuando ya se ha producido. Si se inocula á dos conejos no inmunizados la misma dosis de veneno, mortal á las tres horas, á cada uno y á la hora ú hora y media, cuando empiezan á manifestarse los primeros síntomas de envenenamiento, se inyectan á uno de ellos, en el peritoneo ó bajo la piel, 6 ú 8 c. c. de suero de otro inmunizado, se observa que el conejo, al que se ha inyectado el suero benéfico, resiste al envenenamiento, en tanto que el otro, el que no ha recibido la inyección del suero, muere á las tres horas.

Todos los experimentadores están conformes en estos resultados, y Fraser, por el procedimiento de dosis infinitesimales, progresivamente crecientes, ha llegado á inmunizar animales

Digitized by Google

contra una dosis de veneno capaz de matar á 50 de su especie y del mismo peso que el inmunizado, y ha comprobado también que la inmunidad así adquirida dura cierto tiempo, porque un conejo inmunizado contra la doble dosis mínima mortal de veneno del crotalus pudo recibir impunemente, á los veinte días, una dosis del mismo veneno capaz de matar á dos congéneres.

Fraser ha conseguido también inmunizar animales por la vía gástrica, llegando á introducir en el estómago de gatos y ratones cantidades progresivamente crecientes de veneno de cobra, hasta alcanzar la dosis que hubiera sido mortal para 500 ó 1.000 de su especie, y ha probado asimismo que el suero de los animales inmunizados por este procedimiento goza de propiedades inmunizadoras y que esta inmunidad se transmite á los descendientes de estos animales, lo que puede explicar la existencia de razas humanas inmunes.

Del hecho de que el veneno de las serpientes no ejerza acción sobre otras serpientes, dedujo también Fraser que la sangre de estos animales contiene substancias antitóxicas é inmunizadoras y, habiéndose procurado cierto número de culebras venenosas, aisló, por desecación de su suero sanguíneo, una substancia semejante, por sus caracteres físicos, al contraveneno que él mismo había extraído anteriormente por desecación del suero de los animales inmunizados, y que consis-

Digitized by Google

te en una materia sólida pulverulenta, con la que obtuvo los mismos efectos que con el suero. Comprobó también que la referida substancia, extraída del suero de las serpientes, goza de propiedades preventivas y curativas contra el veneno de otros reptiles.

Los experimentos verificados por Calmette ante la Comisión inglesa reunida en los laboratorios del *Royal College of Physicians* (L.) *and surgeons* (E.) de Londres, con objeto de probar los hechos por él anunciados, no pueden ser más concluyentes. Dejamos la palabra al célebre investigador:

«*Experimento de preservación.*—El 29 de Julio de 1896, á las nueve de la mañana, inyectó preventivamente Calmette á seis conejos de 1.450 á 1.770 gramos de peso, 3 c. c. de suero antivenenoso á cada uno en la vena marginal de una oreja. A las dos de la tarde, y ante la Comisión, estos seis conejos y otros dos que habían de servir de testigos recibieron por vía intravenosa la dosis de veneno necesaria para producir su muerte á los veinte minutos, con toda seguridad.

»Los dos testigos sucumbieron: uno á los diez y seis minutos, el otro á los diez y siete. Los seis conejos á los que previamente se había inyectado el suero, resistieron la dosis de veneno sin experimentar ninguna molestia apreciable.

Digitized by Google

»*Experimento de curación.*—Ocho conejos de una segunda serie recibieron simultáneamente, por vía hipodérmica, la dosis de veneno calculada para matarlos seguramente en *dos horas.*

»A dos de estos conejos, señalados con los números 1 y 2, se les inyectaron, *media hora* después que el veneno, 3 c. c. de suero en la vena marginal de la oreja.

»A otros dos, núms. 3 y 4, se les inyectaron otros 3 c. c. de suero *una hora* después que el veneno. Ninguno de los cuatro conejos pareció experimentar los efectos de éste.

»Otros dos, los núms. 5 y 6, debían recibir el suero *hora y media* después de la inoculación del veneno. En el momento en que se los iba á inyectar expiró uno de ellos, antes de haber recibido el suero. Al otro, aunque muy grave ya, se le inyectaron 5 c. c. de suero, haciendo toda clase de reservas sobre la acción de éste. No tardó, sin embargo, en quedar completamente restablecido.

»Los dos últimos conejos, núms. 7 y 8, á los que no se inyectó el suero por estar destinados á servir de testigos, sucumbieron, uno á la hora y cuarenta minutos, el otro á la hora y cuarenta y cinco.»

Y continúa el sabio descubridor del suero antivenenoso:

«Estos experimentos demostraron á la Comi-

Digitized by Google

sión, del modo más evidente, que la inmunidad contra el veneno, por medio del suero antivenenoso, puede ser conferida á los animales con mucha rapidez, y seguridad.

»Probé después que es posible inmunizar instantáneamente á los animales inyectándoles el suero en las venas, y que la rapidez de acción del suero sobre las células del organismo es mucho mayor que la del veneno.

»Para hacer esta demostración inyecté á un conejo por vía intravenosa 3 c. c. de suero antivenenoso, y á los quince minutos recibió este conejo por la vena de la oreja opuesta á aquella que había servido para introducir el suero, una dosis de veneno mortal en veinte minutos para un testigo de sus mismas condiciones. El conejo preparado por el suero no sufrió molestia alguna.

»Otro conejo recibió, siempre en inyección intravenosa, primero la dosis de veneno mortal en veinte minutos, y *dos minutos* después se le inyectaron en la vena de la oreja opuesta 3 c. c. de suero antivenenoso. Tampoco se observó alteración alguna en su salud.»

No creemos que existan pruebas experimentales de acciones terapéuticas tan matemática y seguramente realizadas.

La Comisión inglesa, después de relatar los hechos, terminó su informe con estas palabras: «*Recomendamos con insistencia la generalización*

Digitized by Google

del empleo de este método en el hombre y en los animales.»

Estando plenamente probada la acción curativa y preventiva del suero en los envenenamientos experimentales, se trató de obtenerlo en cantidad suficiente para aplicarlo al tratamiento de las mordeduras de serpientes, y Calmette y Fraser inmunizaron caballos con este objeto, con arreglo al método seguido por Behring y Roux para obtener el suero antidiftérico.

Calmette inyecta al caballo dosis progresivamente crecientes de veneno mezclado con una cantidad pequeña y gradualmente disminuída de hipoclorito de cal al 1 por 60. Repite y aumenta las dosis cada tres ó cuatro días, suspendiéndolas ó retrasándolas si los fenómenos locales son demasiado acentuados, y así continúa hasta que el caballo resiste, sin reacción alguna, una dosis de veneno suficiente á matar 250 conejos. Cuando considera inmunizado al animal, le sangra y practica la prueba del suero biológicamente, como se practica con el antitetánico y el antidiftérico. El suero debe tener una actividad mínima de 1 por 10.000; es decir, que debe bastar inyectar á un conejo una cantidad de suero igual á la diezmilésima parte de su peso para que pueda soportar dos horas después, sin molestia alguna, una dosis de veneno capaz de matar á otros conejos testigos en menos de cuatro horas.

Digitized by Google

Los experimentos verificados en el hombre son bastante numerosos y bastante probatorios para convertir en realidades las gratas esperanzas que los estudios experimentales habían hecho concebir, ó sea para demostrar que el suero antivenenóso previene la intoxicación por el veneno de las serpientes y cura dicha intoxicación, cuando se ha aplicado á tiempo.

En cuanto Calmette pudo reunir cantidad suficiente de suero para proveer de él á los países en que abundan los reptiles venenosos y lo remitió á los mismos, empezó á recibir innumerables relatos de observaciones con éxito constantemente favorable; pero, procediendo con una escrupulosidad científica digna de él, concede poco valor probatorio á aquellas en que no se ha logrado matar á la serpiente mordedora ó comprobar por otro medio la especie á que pertenecía, temiendo que se le haga la misma objeción que se hizo durante mucho tiempo á las vacunaciones contra la rabia, cuando el perro mordedor era un can errante, al que no se había observado y no podía comprobarse, por tanto, si estaba ó no rabioso. Podría habérsele objetado, de no proceder así, que no todas las personas mordidas por reptiles y tratadas por el suero habían estado en peligro de muerte, por más que esta objeción carecería de valor, sabiendo, como sabemos, que los reptiles no venenosos no

Digitized by Google

muerden nunca ó muerden muy rara vez y huyen del hombre sin defenderse.

Esta misma escrupulosidad da más valor á las muchas observaciones por él citadas, que reunen todas las garantías que puede apetecer el más exigente y de las que ha publicado varias á cual más interesantes y todas seguidas de éxito, redactadas por médicos y cirujanos que ejercen en la India inglesa, en la Indo-China, en la Martinica, en Guinea, en El Cairo, en África y en la América central.

En el tomo correspondiente al año de 1897, de los *Annales de l'Institut Pasteur,* pueden leerse las observaciones detalladas, ya que la extensión de este libro no nos permite transcribirlas, como sería nuestro deseo.

Resulta evidentemente de su lectura que, aun en los casos en que la intervención ha sido tardía, el éxito del tratamiento ha superado á todas las esperanzas; que los síntomas del envenamiento han cedido rapidísimamente, y que el empleo del suero, aun administrado á altas dosis, no ha producido jamás el menor trastorno.

Resulta también de dichas observaciones que el suero se ha mostrado indistintamente eficaz contra el veneno de las más variadas especies de reptiles; *bungerus cocrulens* de la India; *naja tripudians* de la Indo-China; *naja hoje* de Egipto; *naja negro* de la costa occidental de Áfri-

Digitized by Google

ca, y *bothrops lanceolatus* de la América central.

Los resultados de la clínica corresponden, pues, con toda exactitud á los de los estudios experimentales; nada habían exagerado éstos en sus halagadoras promesas. El suero antivenenoso es una definitiva y maravillosa conquista de la ciencia; un nuevo y brillantísimo eslabón de la ya larga cadena con que se adorna, en el albor aún de su juventud, la terapéutica patogénica; un timbre inmortal de gloria para sus descubridores y una gran satisfacción para los que nos dedicamos al estudio y ejercicio de la Medicina, para los que sabemos que al honrar á los que honran á la ciencia, nos honramos á nosotros mismos.

Considere el que crea que nos entusiasmamos demasiado con un descubrimiento de poca utilidad práctica en nuestro país y en el resto de Europa, que se trata de la vida de 22.000 semejantes por año, que son los que, por término medio, sucumben en la India inglesa á las mordeduras de reptiles, según las estadísticas oficiales, los que por ser indios, ó europeos emigrados, ó americanos, ó asiáticos, ó moros, no dejan de ser hombres; considere que se trata de la vida de 60.000 animales por año, los que dedicados á la agricultura y al trabajo, representan una riqueza de tal cual consideración; considere que, además de estos inmensos beneficios, se trata de

Digitized by Google

otra prueba bien fehaciente de que la Medicina ha entrado en su verdadera orientación práctica; de que resulta confirmado una vez más y por modo evidente é indubitable el principio fundamental de la terapéutica patogénica.

Para medir el poder antitóxico del suero antivenenoso no son aplicables los métodos empleados por Behring y Roux para graduar el de los sueros antidiftérico y antitetánico, porque la sensibilidad de las diversas especies de animales es muy variable para cada veneno, porque la toxicidad del veneno varía también con la especie de serpiente que le ha producido y aun en la misma especie y en el mismo animal, según el momento y circunstancias en que se ha recogido, y porque la cantidad de suero antivenenoso que se debe inyectar á los animales, para inmunizarlos, está en razón inversa de la resistencia de los mismos.

Por estas razones propuso Calmette y aprobó la Comisión del *Royal College of Physicians* (L.) *and surgeons* un nuevo método de comprobación de la actividad de dicho suero, que es el siguiente, según lo expone su autor:

«1.° Se determina la *dosis seguramente mortal en quince ó veinte minutos para un conejo,* de un veneno cualquiera, pesado en el estado seco,

Digitized by Google

redisuelto en agua esterilizada é *introducido en la vena marginal de una oreja.*

»Esta dosis es naturalmente muy variable y oscila entre 5 décimas de miligramo *(Bungerus cocrubus)* y 6 miligramos (víbora pelada de Francia).

»2.° Se inyectan preventivamente á una serie de tres conejos *a, b, c, siempre por la vía intravenosa,* cantidades crecientes de suero antivenenoso, $^1/_2$, 1, 2, 3 c. c., por ejemplo.

»Debiendo el suero conferir instantáneamente la inmunidad á estos animales, se les puede inocular un cuarto de hora después, en la vena marginal de la otra oreja, la dosis de veneno suficiente para matar á los conejos testigos en quince ó veinte minutos.

»Si 1 c. c. de suero basta á preservar á un conejo de dos kilogramos de peso contra la *unidad tóxica* de veneno, diremos que el suero cuyo poder antitóxico se ensaya, contiene *2.000 unidades antivenenosas* por centímetro cúbico, ó sean 20.000 en la dosis de 10 c. c.

»Si se prefiere, puede inyectarse el suero después del veneno, en lugar de inyectarlo *preventivamente.* El resultado y los cálculos serán los mismos, á condición de que el suero sea inyectado por vía intravenosa, *diez minutos á lo más,* después de la inyección intravenosa de la dosis de veneno mortal en quince ó veinte minutos.

Digitized by Google

»En el Instituto Pasteur de Lille no aceptamos como apropiados para usos terapéuticos más que los sueros cuyo valor antitóxico es de 1.000 unidades antitóxicas por centímetro cúbico, por lo menos. Para los países cálidos no entregamos actualmente sueros cuya actividad no exceda de 40.000 unidades antivenenosas por dosis de 10 c. c., y esperamos que esta actividad podrá aumentarse aún en notables proporciones.

»Después de la prueba de cada sangría, el suero se reparte asépticamente en frascos sellados con el timbre del Instituto, en los que se expresa la época de la obtención. Gracias á las precauciones tomadas, el medicamento se conserva indefinidamente, sin adición de ácido fénico.

»Puede, pues, inyectarse á las personas mordidas por reptiles, aun por la vía intravenosa, á fin de producir instantáneamente la inmunidad, sin temor á ningún accidente, porque no es en modo alguno tóxico.»

Hemos transcrito *in extenso* el método, por el mucho interés que encierra y porque revela la absoluta seguridad que tiene su autor en los hechos que afirma y en los procedimientos que emplea.

El que el médico debe seguir al encontrarse con un individuo mordido por una víbora ó una serpiente venenosa, es el siguiente: ligar

Digitized by Google

el miembro mordido entre la mordedura y la raíz del mismo, á fin de dificultar la circulación venosa superficial; lavar la herida con una solución recién preparada de hipoclorito de cal en agua hervida al 1 por 60 ó con una de cloruro de oro al 1 por 100; inyectar en seguida 20 c. c. de suero antivenenoso en el tejido celular subcutáneo de uno de los hipocondrios, con las precauciones antisépticas habituales y, después de hecha esta inyección, inyectar en tres ó cuatro puntos diferentes de las inmediaciones de la mordedura, valiéndose de la misma jeringa con que se ha inyectado el suero, 8 ó 10 c. c. de la solución de hipoclorito de cal; acto continuo se quitará la ligadura del miembro. No debe cauterizarse ni incindirse la herida. El mismo procedimiento deberán seguir los veterinarios con los animales mordidos por un reptil venenoso. Tampoco hay inconveniente en inyectar el suero por vía intravenosa al hombre y á los animales, con objeto de producir instantáneamente la inmunidad en los casos de urgencia, porque el suero es completamente inocuo y no contiene ninguna substancia tóxica.

La inmunidad que confiere el suero es sumamente enérgica y se produce con extraordinaria rapidez, pero su duración es muy corta; la que adquieren los animales en la inmunización activa, por dosis crecientes de veneno, es de una du-

Digitized by Google

ración tanto mayor cuanto más grande haya sido la dosis de veneno que haya llegado á recibir impunemente el animal y cuanto más continuadas hayan sido las inoculaciones del mismo.

Explica Calmette el hecho de que el suero obtenido por la inmunización del caballo contra la acción del veneno del cobra-capelo ó de la serpiente de cascabel, sirva para prevenir la acción de los venenos de otros reptiles menos virulentos y para curar los efectos de éstos, por la identidad de todos los venenos de reptiles, que sólo se diferencian unos de otros por la intensidad de su grado de virulencia. Si bien los venenos de las diversas clases de víboras dan lugar á la producción de hematurias y otras hemorragias, cuyo síntoma los distingue, aparte de la diversa intensidad de su acción, de los de otras especies de reptiles que no determinan nunca estas hemorragias, ha demostrado Calmette que si estos venenos (los de víboras de todas clases) se someten á la temperatura de 70° durante quince minutos, pierden la propiedad de producir hemorragias, conservando intacta su toxicidad, y que después de sometidos á esta temperatura y de separada de ellos la albúmina, coagulada por la acción del calor, los efectos locales y generales de estos venenos son idénticos á los de los producidos por los

Digitized by Google

demás reptiles. Parece, pues, evidente que las materias albuminoideas, que contienen los venenos de las diversas especies de víboras, son las que originan las hematurias y demás manifestaciones hemorrágicas.

Digitized by Google

CAPÍTULO V

SEROTERAPIA ANTIESTREPTOCÓCCICA

Dificultades que se oponen á la investigación de la terapéutica patogénica de la estreptococcia.—Importancia de su descubrimiento.—Datos estadísticos de la mortalidad por estreptococcia en París.—Trabajos de Marmorek y de Bordet.—Terapéutica patogénica experimental de la estreptococcia.—Su influencia sobre la septicemia estreptocóccica experimental.—Suero antiestreptocóccico de Marmorek.—Idem de Charrin y Roger.—Idem de Denis y Leclef.—Aplicaciones de la terapéutica patogénica experimental á la clínica.—Sus resultados.—Objeciones que se han hecho al suero antiestreptocóccico.

Las dificultades que la terapéutica patogénica ha tenido que vencer antes de llegar á conseguir el triunfo en el tratamiento de la difteria, en la preservación del tétanos y en la curación de las mordeduras de reptiles venenosos, en cuyos padecimientos se trata de verdaderas toxemias con agente localizado y veneno difundido, suben considerablemente de punto cuando aspira á curar la estreptococcia, infección de formas múltiples, de variedades grandísimas y en la que no se trata ya de localización del agente y difu-

Digitized by Google

sión del veneno, sino de un germen de propagación rapidísima y de difusibilidad enorme que, al poco tiempo de verificarse la infección, pulula en las vísceras, se halla en la sangre, invade todo el organismo y es, por tanto, causa directa de los trastornos que su presencia produce, constituyendo una septicemia generalizada, á la vez que sus productos de secreción, sus toxinas, determinan una toxemia difusa también desde luego, puesto que el veneno se elabora en muchos órganos á la vez.

Aumenta aún más estas dificultades la circunstancia de que no se haya podido adquirir un conocimiento perfecto de la fisiología y de la morfología del estreptococo, de que no se hayan podido clasificar sus diversas especies, ó al menos sus muchas variedades, de que no haya sido posible fijar con exactitud las condiciones que determinan los profundos cambios que se observan en su virulencia y en sus facultades de propagación, y de que tampoco estén aún perfectamente estudiados los efectos de la asociación del estreptococo con otros microbios, como el bacterium coli, por ejemplo.

Se comprenderá perfectamente, en cambio, la grandísima importancia que tendría el descubrimiento de la terapéutica patogénica de la estreptococcia, si se considera lo frecuentes que son las diversas manifestaciones patológicas á que

Digitized by Google

esta infección da origen y la gran mortalidad que la mayoría de ellas produce.

Sabemos que el estreptococo es el germen productor de la fiebre puerperal, de la erisipela, de gran número de anginas que durante mucho tiempo han pasado por diftéricas siendo exclusivamente estreptocóccicas ó mixtas, de algunas bronco-neumonías, de los flemones, de las flebitis, etc., y que su introducción en el organismo suele complicar otras enfermedades. Sabemos también que, según las condiciones orgánicas ó humorales en que el individuo se encuentra, según las puertas por que el germen penetra, y acaso según las diversas variedades ó razas de dicho germen ó las distintas circunstancias que sobre él influyen, determina la producción de una de estas enfermedades unas veces, y de otra otras.

Sabemos asimismo que ni la terapéutica empírica ni la sintomática ponen á nuestra disposición remedio alguno verdaderamente útil para combatir estas enfermedades, en las que tenemos que limitarnos al cuidado y la asistencia del enfermo, á auxiliar á éste á fin de que resista á la enfermedad, durante el tiempo necesario para que se extinga la virulencia del germen.

Sabemos que la asepsia y la antisepsia han hecho desaparecer las verdaderas epidemias de fiebre puerperal, que antes se cebaban en las

Digitized by Google

maternidades, pero los datos estadísticos oficiales de la letalidad de París por fiebre puerperal, que publica Landouzy en su *Seroterapia* y que se refieren á los años de 1883 á 1894, época en que la asepsia puerperal era ya conocida y empleada, no permiten desgraciadamente forjarse aún la ilusión de que la fiebre puerperal sea una de las enfermedades que pertenecen á la historia.

No dudamos que faltas de asepsia del comadrón, de la parturienta, de las personas que la asisten ó del medio en que se halla, sean las que den origen al desarrollo de esta enfermedad, en la inmensa mayoría de los casos; pero no debe ser tan fácil evitar estas faltas de asepsia en todos ellos, cuando la población reconocida como la primera ó una de las primeras en cultura de todo el mundo, suministra una estadística que parece demostrar que, lo que se ha logrado desterrar de las maternidades, continúa aún produciendo estragos en las clases acomodadas que pueden permitirse el, por lo visto, fúnebre lujo de procrear en sus domicilios.

Sabiendo, como sabemos, por otra parte, que el estreptococo es huésped habitual é inofensivo de nuestro organismo, que asimismo dicho microbio es el agente productor de la fiebre puerperal, y que el inofensivo estreptococo, que en nosotros habita, puede hacerse patógeno en un momento dado, ya sea por su asociación con

Digitized by Google

otros microbios ó por circunstancias que nos son desconocidas, no nos parece posible afirmar fundadamente que, *en ningún caso*, pueda producirse la fiebre puerperal, si no se falta á las reglas de la asepsia.

Por lo que á la erisipela se refiere, tampoco es esta estadística el argumento más á propósito para afirmar el juicio que la impresión clínica personal nos hace formar acerca de su pronóstico, en la gran mayoría de los casos.

He aquí lo que acerca de ambos particulares dice Landouzy:

«A pesar de mi experiencia personal, me sería imposible proporcionaros datos, ni siquiera aproximados, de las cifras de la morbilidad puerperal parisiense actual, pero puedo dároslos exactos acerca de la letalidad de la misma. He entresacado las cifras de ella en los años comprendidos de 1883 á 1894: la mortalidad media anual es de 295 á 300, lo que constituye un total de 3.000 mujeres muertas de accidentes puerperales en los diez años. Si añadís á esta cifra 2.245 muertos por erisipela—sin contar los casos de muerte que la estreptococcia produce en las enfermedades que son del dominio de la Cirugía,—resultan 5.245 víctimas de la estreptococcia en París, en una década.

»¿Queréis comparar esta mortalidad con la de las enfermedades más mortíferas, exceptuando

Digitized by Google

la tuberculosis? Pues he aquí el resumen del año 1893:

Difteria	1.266
Sarampión	677
Fiebre tifoidea	570
Coqueluche	508
Gripe	369
Fiebre puerperal	305
Erisipela	201
Escarlatina	177»

Y continúa Landouzy: «Señores: las estadísticas referentes á la morbilidad y la letalidad puerperal son muy elocuentes, porque los números tienen más valor que las disertaciones. Estas cifras os habrán acaso admirado, porque oiréis decir, y yo mismo oigo sostenerlo con frecuencia, que la septicemia puerperal no existe ya y que, para el caso, la Seroterapia antiestreptocóccica será tal vez muy interesante, pero no tendrá apenas aplicación práctica. Pues bien, señores: á domicilio al menos, no sólo no se ha extinguido la fiebre puerperal, sino que constituye actualmente, con relación al número de fallecimientos, la sexta manera de morir en París.»

Á lo que añadimos nosotros que si se suman los muertos de erisipela á las defunciones ocasionadas por la fiebre puerperal, partiendo siempre de los datos de esta estadística, resultará un

Digitized by Google

total de 506 muertos de estreptococcia en París en cada año, sin contar las víctimas que la misma infección produce en los padecimientos que son del dominio de la Cirugía, ni las que originan las neumonías y las anginas de origen estreptocóccico y las complicaciones injertas en otras enfermedades, por la asociación con ellas de la estreptococcia.

Si todas éstas se sumasen resultaría seguramente la estreptococcia en el segundo ó tercer rango y acaso en el primero entre las enfermedades que más mortalidad ocasionan en París, abstracción hecha de la tuberculosis. Por de pronto, y desde el año 1893, sobrepuja ya seguramente á la difteria, cuya mortalidad ha descendido de tan considerable manera, desde que se emplea en su tratamiento la terapéutica patogénica.

En lo que á morbilidad se refiere, no es posible ciertamente la formación de estadísticas; pero tampoco son necesarias para que estemos enterados, todos los que nos dedicamos á la práctica de la profesión, de la grandísima frecuencia con que tenemos que luchar contra las enfermedades cuyo origen estreptocóccico se halla hoy plenamente comprobado, á la vez que nos consta que no contamos con medio alguno eficaz para combatirlas.

Compréndese, por tanto, perfectamente la inmensa ventaja que á la clínica reportaría el des-

Digitized by Google

cubrimiento de un medio terapéutico de segura acción contra las enfermedades de origen estreptocóccico que disminuría su letalidad considerabilísimamente, que, restringuiendo la duración y la pululación del gérmen, disminuiría también la morbilidad de las mismas, y que teniendo, como tendría seguramente, poder profiláctico, nos libraría de luchar con ellas en muchos casos.

Nos enseña la Bacteriología que el estreptococo es un germen saprofito que se encuentra en la boca, en la faringe, en las fosas nasales y tal vez en otros órganos de personas que se hallan perfectamente sanas; que este germen, habitualmente inofensivo, adquiere virulencia, ya sea porque se la comunique su asociación con otros gérmenes ó porque la desarrollen otras circunstancias no bien determinadas aún y que pueden actuar sobre el mismo germen ó sobre el terreno en que habita, siendo estas circunstancias la causa determinante de que el hasta entonces inofensivo coco engendre una de las varias enfermedades cuyo agente productor está probado que es.

Preséntase el estreptococo bajo el aspecto de granitos dispuestos en cadenas más ó menos largas, y tiene la propiedad de cultivarse y reproducirse abundantemente en todos los medios de cultura naturales y artificiales, lo que explica las diversas manifestaciones patológicas á que

Digitized by Google

puede dar y da origen. Vive bien en todos los tejidos y órganos y produce tan abundantes colonias en la piel y en el tejido celular subcutáneo, como en el pulmón, las mucosas ó el peritoneo.

Su virulencia y su reproductibilidad son tan variables, que parece imposible que, viviendo dentro de nosotros mismos como huésped habitual é inofensivo, pueda convertirse, en un momento dado, en agente de tan diversas y mortíferas enfermedades. Preciso es que, dentro de la misma especie, existan muy distintas razas ó que tenga la especie toda una gran facilidad para variar de virulencia, según las circunstancias que sobre ella influyan, según las que actúen sobre el terreno en que habita, ó según las condiciones en que se encuentre el medio en que se cultiva. Una cultura de estreptococos tomados de una mujer víctima de una fiebre puerperal puede producir al animal, al que experimentalmente se le inocula, un simple eritema, una flevitis, una erisipela ó una septicemia estreptocóccica mortal.

Estas son las dificultades de la patogenia que aun no han logrado vencerse. Se conoce la etiología de las enfermedades estreptocóccicas; sábese que el estreptococo es su causa eficiente; pero al tratar de reproducir la enfermedad con las culturas del germen que la ha originado, se produce la misma enfermedad ó se produce otra de

Digitized by Google

las muchas que el mismo germen origina. El germen tomado de una erisipela benigna produce á veces una infección mortal, y el tomado de una septicemia gravísima desarrolla otras una tumefacción erisipelatosa, que apenas altera la salud del animal al que se ha inoculado. La clínica nos presenta también innumerables ejemplos de estos hechos. Vemos frecuentemente curarse eripsipelas extensísimas acompañadas de síntomas generales de pésima significación pronóstica, y vemos también algunas veces sucumbir enfermos á consecuencia de manifestaciones eritematosas, cuya gravedad parecía mínima. El mismo es el germen productor de la enfermedad en ambos casos y, aunque en muchos de los fatales pueda inculparse á alteraciones orgánicas ó funcionales que el enfermo sufriese con anterioridad, las cuales habrían disminuído los medios de defensa de su organismo, creemos que no puede menos de adjudicarse una no pequeña parte en la responsabilidad de la catástrofe á las distantes condiciones de virulencia que el germen puede tener ó á la exaltación de esta misma virulencia ó de la facultad de multiplicación del germen que le puede proporcionar el terreno en que se cultiva.

En tanto que encontramos siempre en la difteria, por ejemplo, manifestaciones constantemente semejantes, variables sólo en cantidad ó

Digitized by Google

en virulencia, pero no en la índole de los fenómenos patológicos, que son siempre idénticos, como obedeciendo á idéntica causa, observaron ya en su época Gosselin y Hardy la frecuencia con que la fiebre puerperal determina la producción, en otro individuo, de la erisipela, y viceversa. Habiéndose visto obligado Hardy á evacuar su sala de clínica de Obstetricia á consecuencia de una epidemia de fiebre puerperal en ella desarrollada, hubo de repartir las enfermas en las diversas salas destinadas á Medicina general, en las que se encontraron en contacto con otras enfermas atacadas de lupus, con eczematosas, etc., y á los pocos días se vió aparecer la erisipela, que no existía antes en las clínicas, en gran número de estas últimas enfermas.

Las referidas dificultades de la patogenia, unidas á las que hemos mencionado al principio del capítulo, son las que dificultan á su vez el descubrimiento de la terapéutica patogénica de la estreptococcia. La terapéutica patogénica de las enfermedades cuya patogenia no esté completamente comprobada, será siempre muy difícil y muy incierta. La de aquellas cuya etiología no sea evidentemente conocida y perfectamente demostrada y demostrable, será siempre una vana quimera; no será terapéutica patogénica; la que contra ellas se logre será, todo lo más, una terapéutica empírica más ó menos específica á la que

Digitized by Google

nos haya llevado la casualidad ó la producción constante de un hecho, cuya explicación científica nos es desconocida.

Comprendiendo Marmorek la imposibilidad de llegar á la inmunización y, por tanto, á la investigación de la terapéutica patogénica, ínterin no se venciesen estas dificultades, se propuso exaltar y unificar la virulencia del estreptococo, lo cual logró, después de muchos ensayos, cultivándole en suero humano, que recoge por medio de la sangría ó que toma de los derrames patológicos (ascitis, etc.) y el que mezcla con caldo en proporción de dos partes de suero y una de caldo de carne de buey peptonizado al 1 por 100.

Esta cultura, administrada en inyección intravenosa, á la dosis de un centímetro cúbico, mata á un conejo en tres días, en tanto que si se le administra en inyección hipodérmica determina la demacración y la muerte tardía del animal. Cultiva Marmorek de nuevo, en el mismo medio, el estreptococo que recoge de la sangre de este primer conejo, muerto en tres días por inyección intravenosa de un centímetro cúbico de la primera cultura.

La virulencia de esta segunda cultura se halla considerablemente exaltada, puesto que medio centímetro cúbico de la misma introducido, no ya por inyección intravenosa, sino por la vía hi-

Digitized by Google

podérmica, mata á otro conejo en diez y ocho horas. Cultiva otra vez Marmorek el estreptococo que toma de la sangre de este segundo conejo muerto en diez y ocho horas por medio centímetro cúbico de la anterior cultura, y exalta de nuevo poderosamente la virulencia del germen, puesto que bastan dos décimas de centímetro cúbico de esta tercera cultura para matar, en doce horas, á otro conejo. Por medio de culturas así repetidas sigue Marmorek exaltando la virulencia del microbio y llega á obtener una de tal poder que puede bastar una millonésima parte de centímetro cúbico de ella para matar á un conejo, siendo seguramente mortal para él una milésima de centímetro cúbico. Los conejillos de Indias resisten mucho más al estreptococo, y es, por tanto, necesaria una dosis mucho mayor para producir su muerte.

Operando con este estreptococo de Marmorek, los resultados son seguros. Se produce constantemente la septicemia generalizada estreptocóccica mortal, si la cultura se administra en la dosis que previamente se sabe que es necesaria para producir este efecto, según se introduzca por la vía venosa ó por la hipodérmica.

La resolución, pues, del problema de la patogenia experimental de la septicemia estreptocóccica es un hecho, en lo que al estreptococo de Marmorek se refiere.

Digitized by Google

La diferencia de tiempo y forma en que la muerte se produce según que la infección se introduzca por la vía venosa ó por la vía hipodérmica, nos explica de paso esa enorme diversidad que encontramos frecuentemente en la marcha de la septicemia puerperal clínica, en la que vemos morir en ciertos casos á una mujer á las veinticuatro horas de producirse el escalofrío inicial de la septicemia y á veces antes, en tanto que, en otros casos, vemos desarrollarse más lenta y gradualmente la enfermedad y acabar con la enferma después de varios días de fiebre, de meteorismo, de dolores abdominales vagos, etc. Parece bien razonable pensar en una infección intravenosa en el primer caso, y en una infección submucosa en el segundo.

Con este estreptococo de Marmorek, de virulencia así exaltada y de acción fija, practicó Bordet una serie de estudios, de cuya utilidad é interés no es posible dudar.

Resulta de dichos estudios que cuando se introduce en el peritoneo de un conejillo de Indias la dosis mortal de cultura de estreptococos, y mucho más si la dosis introducida es mayor que la mortal, se produce la fagocitosis después de un ligero intervalo de fagolisis; que la mayor parte de los estreptococos son englobados ó absorbidos por las células poli y mononucleares, pero que otra pequeña parte de ellos segrega

Digitized by Google

cierta substancia que rodea á los microbios de una aureola que no impíde el aflujo de las células, pero que ejerce obre ellas una acción quimiotáxica negativa. Que estos estreptococos dotados de la quimiotaxia negativa se multiplican, y los nuevos á que dan origen aparecen con la misma aureola é idéntica facultad de escapar á la acción de las células. Que el número de estreptococos poseedores de esta facultad crece sin cesar y se hace enorme y, á las quince ó veinte horas próximamente, el conejillo muere con el cuadro sintomático y anatómico de una peritonitis purulenta, acompañada de la penetración de los microbios en la sangre. Que los estreptococos siguen en tanto presentando su forma regular, rodeados de su aureola y sin signo alguno de degeneración.

Que cuando se inyecta en el peritoneo de un conejillo de Indias una dosis, no mortal para él, de la misma cultura del estreptococo (un décimo de centímetro cúbico, por ejemplo), la fagocitosis se verifica rápida y completamente, antes de que los estreptococos tengan tiempo de adaptarse al medio y de adquirir su intenso poder de repulsión para los leucocitos, pues aunque algunos resisten y permanecen libres más tiempo que los otros, es tan escaso su número en comparación con el de células, que acaban por encontrarse con leucocitos más vigorosos que los engloban.

Digitized by Google

Que es preciso, por tanto, para que la afección mortal se produzca, que, cuando empieza la fagocitosis y los leucocitos son aún poco numerosos, haya estreptococos en cantidad suficiente para que algunos de ellos puedan sustraerse á la acción de las células, acostumbrarse á la composición química del exudado y adquirir en alto grado la facultad de permanecer libres ellos y sus descendientes en medio de leucocitos cada vez más numerosos. Prueba la necesidad de esta condición el hecho de que, si se toma la precaución de aumentar previamente de un modo considerable el número de fagocitos activos presentes en la cavidad, por medio de una inyección anterior de caldo peptonizado, se puede inyectar impunemente en el peritoneo de un conejillo de Indias una cantidad de estreptococos igual, por lo menos, al doble de la dosis mínima mortal.

Que cuando se ha inyectado en el peritoneo de un conejillo de Indias una dosis vecina de la mínima mortal, se puede formular el pronóstico, fundándose en la presencia ó ausencia, fuera de las células, de estreptococos protegidos por su aureola.

Que la existencia en los microbios de la influencia quimiotáxica negativa, que impide la fagocitosis, imposibilita á la vez la curación, puesto que ésta es función de fagocitosis, como

Digitized by Google

lo prueba el hecho de que los estreptococos que durante las primeras horas han podido librarse de la acción de los fagocitos, se multiplican en seguida regularmente fuera de las células, sin presentar degeneraciones en su forma, ni disminución en su coloración, ni debilidad en su virulencia, por lo que «nada nos autoriza á suponer que pueda invocarse, en los casos en que los animales resisten, ningún otro factor de la curación más que la fagocitosis».

Otro hecho notable que resulta de dichos experimentos es que los estreptococos virulentos, englobados por los fagocitos, son absorbidos sin perder previamente su virulencia, puesto que una dosis del exudado que no contenga estreptococos libres, pero sí leucocitos que hayan englobado estreptococos cuatro horas antes, mata á un conejo en menos de veinticuatro horas.

Demuestran también estos experimentos que en los casos, bastante raros, en que los conejillos de Indias, después de varios días de parecer completamente curados de su infección, vuelven á enfermar y sufren una reinfección estreptocóccica mortal, se encuentran en su exudado peritoneal estreptococos de formas raras, rodeados de una aureola muy manifiesta.

Prueban asimismo los tan repetidos estudios que los conejos son mucho más susceptibles que los conejillos de Indias á la infección estrepto-

Digitized by Google

cóccica; que los estreptococos encuentran un magnífico medio de cultura en el exudado peritoneal de aquéllos, al que rápidamente se acostumbran, encontrándoselos ya, á la media hora de haberlos inyectado, rodeados de su aureola protectora, que aparece aún más clara y más coloreada en los cocos de nueva formación, que nacen en el seno del exudado; que los leucocitos acuden también en gran número, pero como los estreptococos han adquirido muy rápidamente su fuerza quimiotáxica negativa, son muy pocos los englobados por ellos, en tanto que los otros se multiplican rápidamente y sin obstáculos, ocasionando la muerte del animal en cortísimo espacio de tiempo (á las ocho ó diez horas si el conejo ha recibido en el peritoneo un décimo de centímetro cúbico de cultura); que los leucocitos que no engloban á los estreptococos, no están, sin embargo, paralizados ni han perdido su actividad fagocitaria, puesto que, dos horas antes de que sobrevenga la muerte, engloban aún otros microbios que se les ofrezcan, como el bacilo diftérico, por ejemplo; que dos horas antes también de la muerte del animal pululan ya los estreptococos en su sangre, haciéndose en ella más numerosos cada vez á partir de este momento; que examinada la sangre de estos animales en el momento de su muerte, se comprueban en ella profundas alteraciones, consistentes principalmente en

Digitized by Google

la destrucción de los glóbulos rojos, alteraciones que no se observan cuando, por una causa cualquiera, sólo existe un corto número de estreptococos en la sangre del animal, al ocurrir su muerte; que los conejos á los que se inyectan, por vía hipodérmica, culturas de este estreptococo mueren, presentando los mismos caracteres y rápidamente también; que si se practica la inyección en las venas, el microbio se multiplica rápidamente en la sangre, de modo que una gota de sangre recogida á los pocos momentos y cultivada en gelatina produce ya colonias, aunque escasas, las que son ya muy numerosas en la gota de sangre recogida á las tres horas y confluentes en la que se toma á las siete horas.

Resulta, pues, evidente de estos experimentos que el estreptococo de Marmorek debe su gran virulencia para el conejo, no sólo á la gran rapidez de su desarrollo en los líquidos orgánicos de este animal, sino también y principalmente á la propiedad que posee de no dejarse englobar fácilmente por los leucocitos, merced á la quimiotaxia negativa que adquiere sobre estas células, y que el tratamiento preventivo por la inyección intraperitoneal de caldo, que tiene por objeto aumentar considerablemente el número de leucocitos activos en el exudado, no basta á preservar al conejo contra la inoculación de estreptococos, aunque éstos se encuentren en número

Digitized by Google

muy pequeño comparado con el de los fagocitos, á causa de la rapidez con que el microbio se adapta al líquido y adquiere la quimiotaxia negativa. Resulta, asimismo, que esta fuerza quimiotáxica negativa es propia de los estreptococos procedentes de una cultura joven, pues los procedentes de una cultura que tenga tres ó cuatro días han perdido gran parte de este poder repulsivo de los leucocitos, y la fagocitosis se ejerce, por tanto, mucho más rápidamente contra ellos, aunque se encuentren en mucho mayor número; y que esta cualidad es propia del microbio, sin que intervenga para nada en ella el líquido de las culturas, puesto que si á la vez que se inyectan los estreptococos en el peritoneo de un conejillo de Indias, preparado por el caldo, se inyectan también 3 c. c. del líquido filtrado de la cultura, los estreptococos son tan rápidamente englobados como cuando no se inyecta la cultura filtrada.

Prueban también dichos estudios que, además de esta propiedad de rechazar á los leucocitos, están dotados algunos estreptococos de una gran resistencia que les permite continuar viviendo aún en el interior de los fagocitos, tomar fuerzas y producir al cabo de algunos días una nueva cultura, causa directa de reinfección que mata al animal, al que se creía ya curado.

Explican estos estudios la mucha mayor resistencia al estreptococo que se observa en el

Digitized by Google

conejillo de Indias, comparada con la que presenta el conejo, por el hecho de que «los leucocitos del conejillo de Indias son mucho menos sensibles que los del conejo á la acción repulsiva del estreptoco», lo cual nos da cuenta de las diferencias de evolución de la enfermedad mortal, en uno y en otro de estos dos animales, de que no se encuentre en la autopsia de los conejos la peritonitis purulenta que se observa siempre en la de los conejillos de Indias y de que, en cambio, la sangre de éstos contenga siempre mucho menor número de estreptococos que la de los conejos, pues sabido es que cuanto mayor sea la actividad de los fagocitos contra un microbio dado, más difícil es la invasión de la sangre por este microbio.

De estos estudios y de los de Marmorek, antes mencionados, resulta, por tanto, evidente la manera de producirse la infección por el estreptococo hipervirulento de Marmorek.

En posesión ya de él, y conociendo perfectamente sus propiedades, empezó Marmorek la inmunización de animales contra el mismo, en investigación de la terapéutica patogénica.

Inocula Marmorek la cultura (no ya la toxina, como en el procedimiento para obtener los sueros antidiftérico y antitetánico, sino la cultura viva) á asnos y á caballos, en dosis pequeñas al principio y progresivamente crecientes luego,

Digitized by Google

durante un espacio de tiempo de cinco ó seis meses por lo menos, en el transcurso de los cuales practica 12, 14 ó más inyecciones á cada animal. Al cabo de este tiempo y tratamiento, el animal se considera inmunizado y su suero tiene propiedades preventivas y curativas, experimentalmente al menos, pues si se inyecta por la mañana á un conejo medio centímetro cúbico de este suero y se le inocula por la tarde una cultura virulenta de estreptococos, la enfermedad no se produce, aunque la dosis de cultura inoculada sea muchas veces múltiple de la mínima mortal para el mismo conejo. Un animal de esta especie que haya recibido 10 c. c. de suero, puede soportar al día siguiente, sin trastorno alguno, medio centímetro cúbico de cultura en inyección subcutánea, en tanto que sucumbe el testigo al que tan sólo se ha inoculado $^1/_{10.000}$ de c. c. de la misma cultura. El conejo preparado por el suero soporta, por tanto, impunemente en este experimento, una dosis de cultura mortal para 5.000 animales de su especie y condiciones. Cinco c. c. de suero protegen al conejo contra $^1/_{1.000}$ de c. c. de la cultura virulenta, en tanto que muere el testigo al que se ha inoculado una dosis cienveces menor de la misma cultura, ó sea $^1/_{100.000}$ de c. c.

Si á un conejo que ha recibido la dosis mortal de una cultura virulenta de tres ó cuatro días

Digitized by Google

de fecha se le administran á las seis horas 10 c. c. de suero, el animal se cura de la infección, en tanto que sucumbe el testigo.

Si el suero se aplica en dosis muy débiles en relación con la cantidad de microbios inoculados, suele producir una prolongación de la vida de los animales ó una curación aparente de los mismos que puede prolongarse bastante tiempo, y á la que sucede una reinfección brusca por el virus estreptocóccico. Esta reinfección se produce indudablemente por el mismo mecanismo que han puesto de manifiesto los estudios de Bordet antes citados.

Resulta, pues, plenamente comprobado una vez más, el principio fundamental de la terapéutica patogénica. Conocidas la etiología y la patogenia de la infección producida por el estreptococo de Marmorek é inmunizados animales contra la acción de dicho agente morboso, el suero de estos animales es el agente preservador y curativo de la infección producida por el mismo.

Pero como la infección que origina el estreptococo no es una infección de forma única y constante, con mayores ó menores gradaciones, como la producida por el bacilo de Klebs-Löefler, sino una infección que puede adoptar formas múltiples, que no se asemejan en nada unas á otras ni en su sintomatología, ni en su curso, ni en su gravedad; como estas diversas formas pa-

Digitized by Google

recen depender de la puerta de entrada del germen, del medio de cultura en que se le introduce, de las condiciones orgánicas ó humorales del animal á que se inocula y de otras circunstancias no bien estudiadas aún; como, por otra parte, presenta cierto número de estreptococos de una misma cultura esa hipervirulencia, tan bien demostrada en los estudios de Bordet, que le da la fuerza quimiotáxica negativa ó repulsiva de los leucocitos y esa facultad de resistencia que le permite continuar viviendo en el interior mismo de los fagocitos, de los que puede salir vivo, si éstos mueren, y reproducirse, dando luguar á esas reinfecciones tardías, raras en los conejillos de Indias, pero muy frecuentes en los conejos, aparecen desde luego en la terapéutica patogénica experimental ciertas inconstancias y deficiencias que hemos de ver producirse también al tratar de aplicarla á la clínica.

Los mismos estudios de Bordet que tanto han ilustrado esta cuestión, prueban que la cantidad de estreptococos que es posible inyectar á los animales inmunizados por el suero, *varía mucho según la región del organismo en que la inoculación se practique; que las inyecciones intraperitoneales son mucho peor soportadas, por los animales inmunizados por el suero, que las que se practican debajo de la piel,* y *que las intravenosas y las intraoculares son también muy peligrosas,*

Digitized by Google

aun para los animales que han recibido un suero muy activo.

También ha estudiado Bordet el modo de acción del suero, resultando de sus estudios que el suero no tiene *in vitro* poder bactericida alguno sobre el estreptococo ni impide el desarrollo ni la multiplicación de éste; que produce también *in vitro* una aglutinación evidente, pero poco intensa, del estreptococo; que tampoco ejerce acción sobre la virulencia de éste, que la posee en el mismo grado si se le cultiva en una mezcla de partes iguales de suero antiestreptocóccico y de caldo peptonizado, ó en otra mezcla de caldo peptonizado y suero normal de caballo; que la misma cultura completa del estreptococo sembrado en el suero antiestreptocóccico mata al conejo en el mismo tiempo que lo mata la otra cultura en suero normal. Este hecho tiene su explicación en la circunstancia de que el número de microbios contenidos en la cultura es superior al que puede neutralizar en el organismo la cantidad de suero que la misma cultura contiene, aunque igual cantidad de suero se aplicase separadamente del microbio, antes ó después de la inoculación de éste.

Que en tanto que el estreptococo virulento inoculado en las venas de un conejo, se desarrolla rápidamente, de tal modo que, á las siete ú ocho horas de practicada la inoculación, produ-

Digitized by Google

ce ya colonias confluentes la cultura de una gota de sangre del animal, este desarrollo se contiene en el conejo al que se ha preparado con la inyección hipodérmica de suero, antes de inocularle en las venas la misma cantidad de estreptococos; que la sangre de este último contiene también estreptococos desde el momento en que se inocula la cultura, pero sin que á las seis ú ocho horas, ni al día siguiente, aumente su número; que en este caso el conejo muere á los dos, tres ó cuatro días, pero en la autopsia se comprueba que su sangre es siempre más pobre en estreptococos que la del otro conejo, muerto sin haber recibido la inyección de suero.

Que, en cambio, se encuentran en el preparado por el suero gran número de microbios en el hígado, el bazo, la medula de los huesos, y principalmente en el pulmón, en cuyos órganos se ve cierto número de ellos libres y otros englobados por los leucocitos; que cuando se inyecta una cultura joven de estreptococos en el peritoneo de un conejo que ha recibido la víspera 10 c. c. de suero en inyección hipodérmica y 6 c. c. de caldo peptonizado en la cavidad peritoneal, con el objeto de enriquecer el peritoneo en leucocitos, pueden ocurrir dos casos:

1.° Que la cantidad de microbios inyectada sea muy débil (bastante inferior á medio centímetro cúbico de cultura), y, por tanto, que el

Digitized by Google

número de estreptococos existentes en el peritoneo sea muy limitado con relación al número de las células. En este caso el virus es rápida y completamente englobado por los leucocitos, ó, al menos, así parecen demostrarlo los análisis del exudado, en el que, al cabo de una ó dos horas, no se encuentra ningún microbio libre, en tanto que la coloración por el carmín borácico y el método de Graam ponen de manifiesto que han sido presa de las células. Como consecuencia de esta completa fagocitosis no se produce, en las referidas condiciones, el desarrollo extracelular de los microbios y el animal queda curado de la infección.

En el testigo, al que también se ha practicado la inyección intraperitoneal de caldo, pero que no se halla bajo la acción protectora del suero, se observa asimismo, cuando se han empleado estas pequeñas dosis de cultura, una fagocitósis notable, á pesar de la cual se produce la multiplicación extracelular de los microbios y, al cabo de tres ó cuatro horas, se encuentran en el exudado numerosos estreptococos dotados de una influencia quimiotáxica negativa muy intensa. El animal muere á las doce ó catorce horas.

2.° Las cosas ocurren de muy distinto modo si en vez de una dosis menor de medio centímetro cúbico se inyecta ésta ú otra mayor. En ta-

Digitized by Google

les condiciones los estreptococos no son englobados más que parcialmente durante las primeras horas. Muchos de ellos permanecen libres y se multiplican rápidamente, como en el conejo no protegido por el suero, provistos de su aureola. Ocho ó diez horas después de la inyección, cuando ya se aproxima el momento de la muerte, los estreptococos pululan en medio de las células. El animal resiste, sin embargo. El exudado empieza á cambiar lentamente de aspecto; se espesa más, toma un color blanquecino y parece concentrarse. El número de leucocitos aumenta en él extraordinariamente. Luego, cuando el exudado ha adquirido la consistencia de un pus homogéneo y blanco (veinte horas, por ejemplo, después de la inoculación), se observa la aparición súbita de la fagocitosis, y que la totalidad de los estreptococos que pululaban fuera de las células, es capturada por los fagocitos en tres ó cuatro horas ó en menos tiempo aún.

La gran mayoría de las células contienen entonces microbios, y algunas en cantidad extraordinaria. Cuando todos los estreptococos han sido englobados se produce la curación definitiva ó temporal. Puede observarse esta última cuando la cantidad de microbios inyectada ha sido muy grande, en cuyo caso, aunque el englobamiento haya sido completo, es posible que so-

Digitized by Google

brevenga una recaída á los dos, tres ó más días, ya sea porque algunos estreptococos hayan quedado libres y se multipliquen, ó, lo que es más probable, porque hayan sobrevivido algunos de los englobados. Esta fagocitosis tardía puede también ser incompleta, en cuyo caso no hace otra cosa que prolongar la vida del animal, porque es condición esencial de la curación el englobamiento total de los estreptococos.

Demuestran asimismo dichos estudios que esta fagocitosis tardía sólo se produce en determinadas condiciones, entre las cuales es la más á propósito para producirla y estudiarla cómodamente la preparación del conejo por la inyección intraperitoneal de caldo peptonizado, que aumenta la resistencia del animal contra la infección estreptocóccica del peritoneo. Mediante esta condición se puede lograr la fagocitosis tardía, aunque se inyecten grandes cantidades de microbios y una cantidad relativamente pequeña de suero.

También puede producirse la fagocitosis tardía en animales que han recibido el suero en inyección hipodérmica y no han sido fortalecidos por la inyección intraperitoneal de suero; pero, en este caso, es menester reducir mucho la cantidad de microbios inyectados, si se pretende observarla.

En los conejos á los que se ha introducido el

Digitized by Google

suero en inyección hipodérmica y que no han recibido la intraperitoneal de caldo, la inoculación de culturas del estreptococo en el peritoneo es siempre peligrosa, y tanto más peligrosa cuanto más joven sea la cultura, y más capaz, por tanto, de una proliferación rápida, pues en tal caso, cuando los leucocitos llegan ulteriormente en gran número, se encuentran con una cantidad de microbios tan considerable, que hace muy difícil que la fagocitosis sea completa.

La inyección en el peritoneo del líquido filtrado de la cultura provoca, tanto en los conejos inmunizados por el suero como en los no inmunizados, un aflujo considerable de leucocitos.

Ha estudiado también Bordet las propiedades de las culturas viejas de estreptococos que cuentan tres ó cuatro días. En estas culturas, cuya actividad reproductora es mucho menor y no se despierta sino después de cierto número de horas, con lo que se evita el peligro de la extrema rapidez de multiplicación que es propia de las culturas jóvenes, la fagocitosis tardía se produce con mucha mayor facilidad, aunque el suero se haya inyectado después que los microbios. Los animales tratados por el suero pueden, por tanto, resistir la inoculación de cantidades muy grandes de estas culturas.

La fagocitosis tardía, completa ó incompleta, la que cura definitivamente al animal y la que

Digitized by Google

no hace otra cosa que prolongar su vida, han sido estudiadas por Bordet con verdadero lujo de interesantísimos detalles.

Tanto de estos estudios como de los de Marmorek y de los de Denis y Leclef, resulta que la acción del suero depende del estímulo que produce éste en la célula fagocitoria, como depende la inmunización activa del mismo estímulo, lentamente provocado por la inoculación de las culturas de estreptococos, en dosis que no basten para causar la muerte.

El suero antiestreptocóccico no presenta tampoco ningún carácter físico ni químico que pueda hacérle distinguir de otros sueros. Lo mismo que cuando se trata del antitetánico, del antidiftérico y del antivenenoso, y á pesar de practicarse la inmunización que sirve para obtener éste con culturas vivas, en tanto que se practica en los otros con las toxinas desprovistas de microbios, es preciso acudir para reconocerle á su reacción biológica. Ésta, en cambio, se manifiesta con la constancia necesaria para poder constituir su carácter distintivo.

El suero que primitivamente obtuvo Marmorek tenía un potencial de 7.000; es decir, que inyectando á un animal el $^1/_{7.000}$ de su peso, quedaba seguramente preservado contra la dosis mortal, para él, de la cultura del estreptococo hipervirulento de Marmorek. Luego ha llegado

Digitized by Google

este autor á obtener un suero cuya potencial es de 30.000 y espera lograrlo de mucha mayor actividad aún.

Luchando con las dificultades que los estudios experimentales hacían prever, y además con las que la complexidad y variedad de las infecciones estreptocóccicas produce en la clínica, y con las que en la misma origina la asociación del estreptococo con otros microbios, aparte de las inherentes á la introducción de una terapéutica nueva en enfermedades tan diversas y de tal gravedad la mayor parte de ellas, empezaron á ensayarse las aplicaciones á la clínica de la terapéutica patogénica de la estreptococcia experimental.

Charrin y Roger, que obtienen su suero antiestreptocóccico valiéndose de procedimientos muy distintos y aun opuestos á los empleados por Marmorek, puesto que estos autores atenúan progresivamente la virulencia del estreptococo por medio de la acción del calor sobre sus culturas, en tanto que Marmorek la exalta, fueron los primeros que comunicaron á la Sociedad de Biología los resultados de la aplicación del suero antiestreptocóccico por ellos obtenido, al tratamiento de dos casos de fiebre puerperal. En la sesión siguiente dirigieron á la misma Sociedad una nueva comunicación relatando otros dos casos. En esta misma sesión dió cuenta Mar-

Digitized by Google

morek á la tan repetida Sociedad de la técnica de su método y de haber ensayado con éxito el suero obtenido con arreglo á la misma en 46 casos de erisipela.

El suero que entonces (últimos meses de 1894 y primeros de 1895) poseía Marmorek tenía, como antes hemos dicho, un potencial de 7.000. Inyectando dosis de él, que variaron entre 10 y 40 c. c., logró resultados notables en el tratamiento de erisipelas graves y en el de estreptococcias puerperales y post-operatorias en los experimentos llevados á cabo en la clínica de Chantemesse y en otras varias.

Descendió luego el poder del suero á un potencial de 500, y, coincidiendo con este descenso, pasó Marmorek por una mala serie de casos que atribuyó á esta disminución en el poder del suero.

Obtuvo nuevamente suero de mayor potencial, llegando á emplear el de 30.000, y los éxitos se multiplicaron, á pesar de que el suero se aplicó *in extremis* en muchos casos, en algunos de los cuales fracasó, como no podía menos de suceder.

Del resumen de las estadísticas de la clínica de Chantemesse, destinada exclusivamente al tratamiento de los erisipelatosos, que comprenden gran número de casos de esta enfermedad, resulta que el tratamiento exclusivo por el

Digitized by Google

suero de Marmorek produjo una proporción mayor de curaciones que la que dieron todos los demás métodos terapéuticos reputados como los mejores en el tratamiento de esta enfermedad, á pesar de que comprende dicha estadística la mala serie de Marmorek que coincidió con la disminución del poder del suero.

Si se exceptúan algún dolor é hinchazón en el punto en que se practicó la inoculación, algún ligero eritema y algunas manifestaciones de urticaria que se produjeron en cierto número de enfermos, para cuyo tratamiento se había empleado suero procedente de una sangría practicada poco tiempo después de las últimas inoculaciones virulentas, no se observó accidente alguno. Con el suero recogido á su debido tiempo ni siquiera los mencionados se produjeron, habiéndose en cambio aplicado á un hombre, atacado de una pleuresía purulenta á estreptococos, 300 c. c. de suero en quince días, sin el menor contratiempo.

El suero parece, por tanto, ser perfectamente inocuo, aun administrado en grandes dosis.

Su acción sobre la erisipela se manifiesta en los fenómenos locales y en el estado general del enfermo.

En las manifestaciones locales produce una notable disminución de la rubicundez, de la hinchazón y del dolor, que se observan á las

Digitized by Google

veinticuatro horas de la primera inyección de suero, siendo raro que tarden dos ó tres días en presentarse. La descamación se verifica rápidamente. Es rarísima la supuración durante el tratamiento por el suero y, cuando existe ya ésta antes de que se administre el medicamento, disminuye rápidamente en cuanto empieza á aplicarse.

El estado general mejora en pocas horas. Algunas después de la inyección el enfermo experimenta un bienestar notable. La influencia del suero sobre el delirio y los síntomas nerviosos es muy marcada. La fiebre desciende casi siempre á las pocas horas, pero en algunos casos, aunque raros, puede persistir dos ó tres días, si la cantidad de suero inyectada no está en relación con la intensidad de la infección. Aumenta la fuerza de las pulsaciones y disminuye su número. La albuminuria desaparece casi siempre á las 36 ó 48 de la administración del suero. cuando existe desde poco tiempo antes, y no se presenta si no existía al empezar el tratamiento.

Las recaídas y los infartos ganglionares que sobrevienen frecuentemente después de la evolución de las erisipelas tratadas por los métodos ordinarios, son también favorablemente influenciados en los casos tratados por el suero, puesto que, si se cuida de continuar administrando el medicamento en pequeñas dosis, las adenopa-

Digitized by Google

tías desaparecen rápidamente y se evitan las recaídas.

Todos sabemos que en la gran mayoría de casos las erisipelas, aun las graves, terminan por la curación, debida á la extinción espontánea de los gérmenes, y que no debemos considerar, por tanto, esta terminación favorable de las erisipelas tratadas por el suero como milagros imputables al medicamento. Pero, aparte de que la estadística de un número considerable de casos de erisipelas graves es favorable al suero, en lo que á la letalidad se refiere, y habiéndose ensayado este tratamiento en comparación con los prescritos por los métodos clásicos, en el mismo hospital, con idéntica higiene y los mismos cuidados y en la igualdad de condiciones, por tanto, que es posible establecer en clínica, resultará siempre que las erisipelas que se curan, en tanto que se auxilia al enfermo con los procedimientos propios de los métodos clásicos, no se curan así; que observamos en las tratadas por los procedimientos usuales, ó por mejor decir, en las no tratadas, una ascensión térmica brusca cuya elevación de temperatura se mantiene con ligeras oscilaciones durante los siete ú ocho días que dura la evolución de la cutitis, en el supuesto de que no sobrevengan complicaciones, reinfecciones ó propagaciones por continuidad. Al lograr, por medio del suero, curaciones más rá-

Digitized by Google

pidas, al evitar las molestias y los accidentes á que puede dar origen el más largo actuar de la infección, disminuímos también la morbilidad, evitando el contagio del mal con la supresión brusca de los gérmenes del mismo, aun sin hacer uso del poder preventivo del suero, claramente demostrado en los estudios experimentales.

No creemos, sin embargo, que se hayan logrado las legítimas aspiraciones de la terapéutica patogénica de la estreptococcia con reducir á 2,59 por 100 la mortalidad de la erisipela, que resultaba ser del 4 al 5 por 100 con los métodos clásicos, sin que pueda tampoco satisfacerla la cifra de 1,3 por 100, que es á lo que quedó reducida la letalidad de la erisipela en los casos en que se empleó suero de un potencial elevado. Esperamos, por el contrario, que esta cifra ha de reducirse mucho aún, en cuanto se obtengan sueros de mayor potencial ó en cuanto se logre una explicación clara de las causas de exaltación de la virulencia del germen y un perfecto conocimiento patogénico de sus asociaciones. Confiamos en que la mortalidad por erisipela quedará entónces reducida á aquellos casos en que las manifestaciones erisipelatosas de la piel son tan sólo la mascarilla con que se disfraza otra enfermedad, que es la que realmente determina dichas manifestaciones, por haber colocado al te-

Digitized by Google

rreno en buenas condiciones de cultura para el estreptococo, y la que ocasiona la muerte.

Tampoco nos parece la erisipela la infección estreptocóccica más á propósito para demostrar la eficacia de la terapéutica patogénica, dada la escasez de su coeficiente de mortalidad, por más que no sea escaso el número total de defunciones por ella ocasionadas en París, según la mencionada estadística tomada por Landouzy de los datos oficiales.

En la fiebre puerperal y en las septicemias post-operatorias, enfermedades de verdadera prueba para cualquier método terapéutico, obtuvo, y obtiene también Marmorek brillantes éxitos. En la *Seroterapia* de Landouzy, tantas veces citada, se refieren con toda clase detalles, algunos de ellos sumamente sugestivos é interesantes, y se hace mención de otros muchos que constituyen realmente elementos suficientes para formar un juicio favorable de la terapéutica patogénica de la estreptococcia. Desgraciadamente no se producen estos éxitos con la constancia que exige la rigurosa crítica científica de nuestra época, á causa indudablemente de las razones antes expuestas. Los trabajos experimentales habían hecho ya prever que ocurriría así.

Charrin y Roger han tratado también con éxito brillante, valiéndose del suero de su obten-

Digitized by Google

ción, gran número de casos de septicemia puerperal y post-operatoria, graves todos. Su primera estadística comprende trece casos con once curaciones y dos muertes, imputable una de ellas á que no disponían en aquella época más que de una pequeñísima cantidad de suero, y no pudieron administrar á su enferma la dosis que creían necesaria.

Denis y Leclef han obtenido también un suero antiestreptocóccico por procedimientos distintos á los empleados por Marmorek y por Charrin y Roger. Estos investigadores inyectan á un caballo dosis crecientes de toxina de estreptococos, y á otro culturas vivas de este microorganismo muy virulento, y cuando consideran inmunizados á los dos caballos, mezclan su suero. Con este producto, que podríamos llamar compuesto de suero antitóxico y suero microbicida, han obtenido dos curaciones sobre tres casos de peritonitis post-operatoria, tres éxitos en otros tantos casos de fiebre puerperal, complicado uno de ellos con erisipela, abscesos metastásicos y neumonía, y uno en un caso de phiomeia.

Estos éxitos de la terapéutica patogénica de la estreptococcia han sido logrados, en unos casos, por el suero administrado con exclusión de toda otra terapéutica, y en otros practicando, mientras se administraba éste, los procedimien-

Digitized by Google

tos clásicos de antisepsia del aparato genital (irrigaciones intrauterinas, curetaje, etc.).

Con los referidos triunfos de la terapéutica patogénica han alternado fracasos bastantes para dar lugar á que se hallen divididas las opiniones de los más afamados maestros en clínica de Obstetricia y en Cirugía operatoria, y, por tanto, para que no sea posible formar aún un juicio definitivo tan concreto y tan claro como el que tiene hoy la inmensa mayoría de los médicos acerca de la terapéutica patogénica antidiftérica, antitetánica, etc.

En tanto que Pinard, por ejemplo, cree deber al suero de Marmorek la curación de muchos de sus enfermos y tiene la suficiente confianza en su valor preventivo para imponer el empleo del mismo en su clínica, con objeto de prevenir toda clase de accidentes en las mujeres que se hallan expuestas á traumatismos é infecciones con motivo de una maniobra obstétrica ó de una intervención operatoria que puede hacer necesaria un estado patológico previo (inserción viciosa de la placenta, estrechez pelviana, etc.), Charpentier no ha encontrado en la Seroterapia antiestreptocóccica ninguno de los resultados que de ella esperaba.

Los fracasos de la terapéutica patogénica de la estreptococcia obedecen indudablemente á

Digitized by Google

las razones que hemos mencionado al ocuparnos de las dificultades con que había de tropezar su aplicación y á otras de orden clínico.

Aparte de que en muchos de los casos desgraciados se ha acudido al suero demasiado tarde, es muy posible que se haya empleado en otros en dosis insuficiente, como ocurría en las primeras aplicaciones de la Seroterapia antidiftérica á los casos graves de difteria, cuando los médicos no se atrevían aún á pasar de la dosis de 15 ó 20 c. c. de suero.

Las asociaciones del estreptococo con el colibacilo, con el estafilococo ó con otros microbios, no bien estudiadas aún, cuya influencia en la génesis y la patogenia de las septicemias puerperales y post-operatorias no está bien determinada, y sobre cuyas asociaciones, más ó menos exaltadas en su virulencia por el hecho mismo de la asociación, nada puede el suero antiestreptocóccico, es posible que hayan sido, y que continúen siendo, causa de que fracase la terapéutica patogénica en los casos en que existan; pero en tales circunstancias no será el suero el responsable del fracaso, sino la imperfección en el diagnóstico ó la carencia de un medio terapéutico de acción directa contra la asociación productora de la enfermedad.

La diversidad de especies ó de razas de estreptococos puede ser también causa de que el suero

Digitized by Google

obtenido por la inmunización contra el estreptococo de Marmorek, por ejemplo, sea utilísimo para combatir las infecciones originadas por este mismo estreptococo, y perfectamente inútil en los casos en que sea otra variedad de estreptococo la que ha producido la infección.

La infección verificada por las venas resultará siempre mucho más difícil de vencer en clínica, como resulta más difícil de vencer en medicina experimental, y los casos en que por esta vía se haya verificado (frecuentes en septicemia puerperal y post-operatoria) podrán ser causa de fracasos de la terapéutica patogénica.

Puede también ser debida la falta de éxito en ciertos casos á la rápida adaptación del estreptococo al medio de cultura, y á que adquiera éste la intensa fuerza quimiotáxica negativa tan claramente demostrada por Bordet en sus estudios experimentales.

Con gran frecuencia se observan en clínica las anginas estreptocóccicas, confundidas antes con la difteria á causa de la analogía de sus manifestaciones sintomáticas y cuyo diagnóstico clínico y bacteriológico es hoy indispensable al práctico, y muy frecuentemente también complica la estreptococcia á la difteria ó se asocia con ella. Observamos también á menudo las bronco-neumonías á estreptococos.

Digitized by Google

En todas estas enfermedades y también en las complicaciones estreptocóccicas de la escarlatina ha obtenido éxitos brillantes la Seroterapia antiestreptocóccica, tanto en casos en que se ha empleado el suero de Marmorek como en otros en que se ha usado el de Charrin y Roger y el de Denis y Leclef. Con la terapéutica patogénica se ha logrado, en multitud de casos de estas formas de estreptococcia, la defervescencia rapidísima y la terminación de la enfermedad en dos ó tres días.

Las dosis á emplear de suero de Marmorek varían entre 10 y 60 c. c., y aun más en los casos graves.

El suero de Roger y Charrin y el de Denis y Leclef deben administrarse en dosis mayores.

Las inyecciones se practican en igual forma que las del suero antidiftérico.

En vista de cuanto hemos expuesto se comprende que no es posible, hoy por hoy, formar un juicio definitivo acerca de la extensión de la influencia de los sueros antiestreptocóccicos actualmente empleados, pero es indudable también que se ha dado un paso gigantesco en la investigación de la terapéutica patogénica de las tan diversas y mortíferas enfermedades originadas por esta infección; que se ha vencido gran nú-

Digitized by Google

mero de dificultades de las que presentaba este arduo problema y que se trabaja, con fe y con grandes esperanzas de éxito, para dominar las que subsisten aún.

Respecto á las impugnaciones hechas al suero antiestreptocóccico fundadas en que produce, en algunos casos, exantemas, artralgias, aumentos pasajeros de temperatura, etc., nos remitimos á lo dicho al tratar de las impugnaciones del suero antidiftérico.

También se ha cargado á la cuenta del suero antiestreptocóccico la producción de algunos casos de muerte, ocurridos durante el curso de una septicemia puerperal.

Entre ellos merece especial mención el de Goulard, que se refiere á una señora multípara y raquítica en la que fué preciso practicar una basiotripcia. Tres días después del alumbramiento, se presentó la infección puerperal con una temperatura de 40°. El cultivo de los loquios demostró la presencia del estreptococo y Goulard practicó cuatro inyecciones de suero de Marmorek, de 10 c. c. cada una, en los cuatro días siguientes á aquel en que la enfermedad había empezado. Después de la cuarta inyección empezó el descenso de temperatura, pero el pulso se mantuvo á 120 ó 125. El estado general mejoró notablemente y todo hacía esperar la cu-

Digitized by Google

ración; cuando la enferma fué acometida de vómitos incoercibles acompañados de meteorismo, y murió, sin nueva elevación de temperatura, después de haber permanecido durante cinco días en un estado semicomatoso. La autopsia no se practicó.

Goulard atribuye la muerte, en este caso, á la intervención del suero, pero la verdad es que no encontramos razón alguna para semejante afirmación, pues no podemos considerar como tales la de que los vómitos incoercibles no se presentaran hasta después de que se hubo aplicado el suero ni la de que no se pudo apreciar ningún síntoma de peritonitis ni de supuración abdominal, que son las que aduce Goulard para atribuir al suero la producción de los fenómenos mortales.

Aparte de que las auptosias nos demuestran muchas veces la existencia en los ligamentos anchos ó en otros órganos de infiltraciones purulentas, que no han podido apreciarse durante la vida, parécenos que, de la breve historia del caso, se deduce claramente que lo que produjo la muerte fué una infección peritoneal con hipotermia, vómitos característicos y estado del pulso propio del caso.

Dice Goulard que no ha visto morir así á las puerperales en plena defervescencia, y ciertamente que no es así como suelen morir las

Digitized by Google

puerperales, pero sí hemos visto morir de este modo á algunas atacadas de peritonitis post-operatorias.

Encontramos más bien en este caso la fiel reproducción de lo que á Bordet enseñaron los estudios experimentales acerca de las reinfecciones estreptocóccicas en el peritoneo de los conejillos de Indias: «mejoría que simula la salud durante uno ó más días, reinfección peritoneal rápida seguida de muerte», y creemos que ésta se produjo en el caso de Goulard, no *por* el suero, sino *á pesar* del suero, y tal vez porque *no fué bastante* la cantidad de suero.

Aun dando por supuesto que hubiera sido el suero el causante de la catástrofe en este caso, no podría menos de admitirse, ó que el suero empleado no estaba en buenas condiciones, ó que existía por parte de la enferma alguna circunstancia especial, verdadera responsable de esta rara acción, de 40 c. c. en cuatro días, de un suero del que Marmorek, Roger y otros observadores han administrado 200 y 300 c. c. en el mismo espacio de tiempo á enfermas en idénticas condiciones, las cuales se han curado de su septicemia, sin que el suero produjese el menor trastorno desfavorable en su quebrantada salud.

De seguir estrictamente el método de Marmorek, el suero debería emplearse con exclusión

Digitized by Google

de toda otra terapéutica; pero no es ésta la opinión de la mayoría de los prácticos, principalmente en lo que á septicemias puerperales se refiere.

Teme Marmorek, probablemente con razón, que al traumatizar la cavidad uterina y al abrir las vías linfáticas y sanguíneas se exponga el que tal hace á facilitar la penetración del agente morboso, á practicar inoculaciones directas secundarias del germen, á convertir una estreptococcia de origen submucoso en una estreptococcia intravascular.

Creemos, sin embargo, que es demasiado exclusivista la opinión de Marmorek, al menos en el estado en que se halla hoy la cuestión. Parécenos que actualmente no tiene ningún médico el derecho de permitir que sucumba una de sus enfermas de septicemia puerperal, sin intentar que reciba los beneficiosos resultados de una terapéutica de acción comprobada en muchos casos y cuya aplicación es perfectamente inocua; pero creemos también que, no pudiendo afirmarse aún que la terapéutica patogénica es constantemente beneficiosa y salvadora en todas ó casi todas las atacadas de septicemia puerperal, ni aun aplicada desde el principio de la enfermedad, tampoco tiene el médico derecho á privar á su enferma de los socorros de la terapéutica patogénica local (grandes irrigaciones antisépticas intrauterinas),

Digitized by Google

cuyos beneficios están demostrados más que suficientemente, y cuyo empleo no se opone absolutamente en nada á la aplicación del suero antiestreptocóccico.

Ahora bien: al tratarse del curetaje ó de traumatismos de cualquier especie que puedan convertir en realidades los prudentes temores de Marmorek, creemos que es juicioso abstenerse de verificarlos, practíquese ó no la Seroterapia, pues los estudios experimentales no dejan lugar á duda sobre la mucha mayor gravedad que entrañan la infección verificada por los vasos comparada con las que se producen por la vía subcutánea ó submucosa.

Las irrigaciones, practicadas con los debidos cuidados, no pueden originar estos traumatismos ni siquiera dar lugar á desprendimientos de coágulos que hicieran las veces de obturadores de vasos, pues cuando aquéllos se desprenden bajo la suave acción del agua, es porque está ya cicatrizada la superficie que obstruían, es porque está ya cerrada la puerta.

Lo mismo decimos en lo que se refiere al tratamiento de enfermos de anginas ó bronconeumonías de origen estreptocóccico. La terapéutica patogénica de la enfermedad no debe ni puede exigir que se deje de auxiliar al enfermo que la padece, de procurar hacerle vivir el tiempo necesario para que aquélla desarrolle, si los desarro-

Digitized by Google

lla, sus benéficos efectos, de reconfortarle mientras y después de que se han desarrollado. El tratamiento del enfermo será siempre el complemento necesario del tratamiento de su mal, pues nada adelantaríamos con que el enfermo sucumbiese en tanto que se curaba ó después de curada la enfermedad, colocándonos en la misma situación en que se halla el cirujano cuyo enfermo muere entre sus manos, en el momento en que habilísima operación le había librado de largo y cruel padecimiento.

Digitized by Google

CAPÍTULO VI

SEROTERAPIA ANTIPESTOSA

Etiología y patogenia de la peste bubónica experimentalmente comprobadas.—Inmunización de animales contra dicha enfermedad.—Suero antipestoso.—Terapéutica patogénica experimental de la peste bubónica experimentalmente producida.—Aplicaciones de la terapéutica patogénica experimental á la clínica.

Denomínase suero antipestoso al fabricado con objeto de prevenir y curar la peste bubónica, tomándolo de la sangre de animales á los que se ha inmunizado previamente contra la acción de las culturas del germen de dicha enfermedad, descubierto y estudiado por Yersin y Kitasato.

No hemos de entrar en la descripción de la sintomatología de la peste bubónica, ni en el estudio de la historia de las diversas epidemias de la misma. Si en las definiciones y descripción de la enfermedad que nos suministran los autores clásicos, así como en la parte referente á sus medios de contagio directo ó indirecto, por el aire, por el suelo, por las ropas y las mercancías, por los animales de diversas especies, y en particular

Digitized by Google

por las ratas, etc., á las vías de invasión del organismo y á las condiciones etiológicas favorables al desarrollo de la misma, existen algunos vàcíos en las obras que tratan de la materia, el Dr. Reboles y Campos ha suplido ventajosamente, por lo que á nuestro país se refiere, estas deficiencias de los clásicos, con su excelente monografía titulada *La peste bubónica ó tifus Yersin.* En ella encontrará el lector que desee datos acerca de estos puntos, cuanto pueda apetecer.

Nada podríamos decir que igualase en sencillez y claridad al perfecto estudio que el Doctor Reboles hace de todos estos puntos, así como de las formas de la fiebre, de su diagnóstico y pronóstico, de su curso y sus terminaciones, de su anatomía patológica, de su tratamiento higiénico, profiláctico (internacional, nacional é individual), farmacológico, sintomático general y local y específico curativo y preventivo por la Seroterapia.

Sólo este último ha de ser objeto de nuestro trabajo, y no porque podamos añadir gran cosa á lo dicho por el Dr. Reboles en su obra, sino porque, tratándose en este libro de las diversas aplicaciones de la Seroterapia, no habíamos de prescindir de una de las más importantes.

La intuición y lo que podríamos llamar el sentido médico llevaron á nuestros antecesores, que no podían conocer la causa eficiente de la

Digitized by Google

peste, pero que observaban su carácter contagioso, á sospechar que se trataba de un germen viviente y á considerar como factores de la etiología de tan terrible azote al hambre, la miseria, la falta de higiene, la suciedad, el hacinamiento, determinadas condiciones telúricas, etc.; actualmente la etiología de la peste y su patogenia están evidentemente demostradas por la experimentación, y las enseñanzas que nos ha suministrado ésta se hallan á su vez comprobadas por la clínica de manera tal, que no ha lugar á duda alguna.

Durante la epidemia que asoló la China en 1894 descubrieron Kitasato y Yersin la existencia en los bubones de los atacados de esta enfermedad, de un bacilo corto, de bordes redondeados, cuyas extremidades se colorean con más intensidad que el centro por las preparaciones á base de anilina. Este bacilo se halla *constantemente* en los bubones de los apestados y en los casos graves se le encuentra también en la sangre de los mismos, demostrando la autopsia de las víctimas de esta enfermedad que invade los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo. Los estudios de Wyssokowitz y de Zabolotny prueban que se le encuentra también en abundancia en los pulmones y los bronquios de los individuos atacados de neumonía pestosa primitiva.

No sólo en el hombre atacado de peste se

Digitized by Google

encuentra este microbio, sino también en las ratas, que, como es sabido, mueren en tan gran número al principio de las epidemias y antes de que éstas se desarrollen.

Se encuentra asimismo durante las epidemias de peste y aun después que éstas han desparecido, en el suelo de las localidades infestadas, un microbio idéntico al que constantemente se halla en los bubones de los atacados del mal, aunque menos virulento que él.

Tiene, pues, este microbio el carácter de constante presencia en los atacados de peste y reune también el de exclusivismo de esta enfermedad, puesto que no se le halla en los atacados de ninguna otra.

Si se cultiva este bacilo procedente de un atacado de peste bubónica en gelatina ó en caldo alcalino y se inocula su cultura á ratas ó ratones, se reproduce en ellos la enfermedad, claramente manifiesta por el considerable aumento de volumen de los ganglios de la región inoculada, los que se hallan rodeados de un tejido edematoso, y por la tumefacción de los ganglios de regiones distantes, los cuales contienen abundantes bacilos. Los animales así inoculados mueren de las cuarenta á las sesenta horas, y su autopsia demuestra la existencia del microbio en el hígado y en el bazo. Si se hace ingerir á estos animales pequeñas cantidades de esta misma

Digitized by Google

cultura, contraen también la enfermedad, y los así contaminados pueden á su vez contaminar á otros sanos y no inoculados que se hallen en la misma caja.

Los mismos fenómenos se presentan en los conejos y también en los monos, según lo demuestran los experimentos de Wyssokowitz y de Zabolotny, antes mencionados.

Así produce Yersin verdaderas epidemias de peste bubónica en las ratas. Inocula á una ó á varias de ellas y las encierra en un cajón en compañía de otras muchas no inoculadas. Las inoculadas mueren primero, pero contagiadas luego las no inoculadas, mueren también, produciéndose una epidemia que no se diferencia de las que afligen á la especie humana más que en que queda limitada á un cajón, habitado por ratas.

Comprobó Yersin asimismo que, en culturas procedentes de la sangre ó de bubones de apestados, pueden aislarse muchas variedades del bacilo, que sólo se diferencian unas de otras por su mayor ó menor virulencia.

Probó también que el microbio, que durante las epidemias y aun después de haber desaparecido éstas, se encuentra en el suelo de las localidades infestadas, puede conservarse mucho tiempo en la tierra y que, acrecentada su virulencia por circunstancias climatológicas, se concibe que los ratones puedan ser contaminados por él,

Digitized by Google

desarrollando luego éstos la producción de las epidemias.

Demostró también que las moscas pueden ser propagadoras de la peste y que ésta puede contraerse por el tubo digestivo, por las heridas ó escoriaciones de la piel, por la picadura de insectos, etc., cuyos hechos han sido comprobados luego por muchos investigadores, siendo notables en la materia los estudios de Noury-Bey, Simond y Hankin, verificados con posterioridad á la época en que el Dr. Reboles publicó su libro, y los que sentimos no poder reproducir por su mucha extensión.

En los *Annales de l'Institut Pasteur* correspondientes á los años 1897 y 98, pueden leerse estos interesantísimos trabajos.

Resulta, pues, evidente, á nuestro entender, que este germen que, encontrándose constantemente en los hombres y en los animales atacados de la enfermedad y hasta en el suelo de las localidades en que ésta se desarrolla con carácter epidémico, no se halla en cambio ni en los hombres ni en los animales sanos ni en los atacados por otras enfermedades; que este germen que, inoculado experimentalmente á los animales, desarrolla en ellos la peste bubónica claramente afirmada por las manifestaciones sintomáticas y por el constante hallazgo en sus órganos del mismo bacilo; que este germen que se propa-

Digitized by Google

ga del animal inoculado á sus congéneres, sanos hasta entonces y no inoculados, desarrollando entre ellos verdaderas epidemias, exactamente idénticas á las que espontáneamente se producen en la especie humana, es la causa eficiente y única de la enfermedad. Pasan, por tanto, al rango de causas *determinantes* de que la epidemia se desarrolle, las unas porque exaltan la virulencia del germen, y las otras porque colocan al terreno (el hombre ó el animal) en mejores condiciones de medio de cultura del microbio, la miseria, el hambre, la suciedad, el hacinamiento, las condiciones telúricas, todas aquellas que nuestros predecesores habían observado que ejercen una gran influencia en el desarrollo de la peste.

Tan clara como la etiología de esta enfermedad aparece su patogenia, desde el momento en que los estudios experimentales demuestran la presentación, en los animales inoculados, de los bubones y de toda la sintomatología de la peste, causando la muerte del animal y comprobando la autopsia en su sangre y en sus órganos la presencia del microbio, como la comprueba la autopsia de las personas víctimas de esta terrible plaga. Trátase en ella, como en la estreptococcia, de una septicemia generalizada, acompañada de toxemia difusa, de una septicemia que se parece también á la estreptococcia en sus

Digitized by Google

múltiples puertas de entrada, puesto que resulta probado que puede introducirse por la piel, por las mucosas y por las vías digestivas, pero que se diferencia de ella en la constancia de sus manifestaciones sintomáticas y de sus mortíferos efectos, pues si bien es cierto que en algunos casos, aunque raros, no aparecen manifiestos los bubones, cuya casi constante presencia sirvió á nuestros antecesores para adjetivar la denominación de esta peste, no lo es menos que no faltan nunca las tumefacciones de los ganglios superficiales ó profundos y las lesiones viscerales primitivas ó secundarias, cuyo carácter principal consiste en la pululación en el órgano afectado del germen de la enfermedad.

Perfectamente claras y experimentalmente comprobadas la etiología y la patogenia de la peste bubónica, empezáronse los trabajos para lograr la inmunización de animales, en investigación de la terapéutica patogénica, trabajos y estudios que efectuaron Calmette y Borrel bajo la dirección de Roux. Para vacunar conejos y ratones recurrieron á inyecciones de grandes cantidades de cadáveres de coco-bacilos muertos por la elevación de la temperatura á 58° durante una hora. Una ó dos inyecciones en las venas ó en el peritoneo de la cantidad de cultura calentada, bastante para hacer enfermar á los conejos y ratones sin llegar á matarlos, preser-

Digitized by Google

van á éstos contra una inoculación posterior de bacilos vivos y virulentos.

Investigóse luego si el suero de los conejos sometidos á este experimento poseía virtudes preventivas y curativas contra inoculaciones practicadas en sus congéneres. Comprobóse que 3 c. c. de suero de un conejo así inmunizado, bastan á preservar á otro conejo contra una inoculación mortal de cultura virulenta.

En vista de tal resultado procedió Yersin á la inmunización del caballo; la inoculación por inyección hipodérmica de la cultura viva producía en éste una tumefacción considerable con violenta fiebre de 48 á 60 horas de duración, después de la cual limitábase la tumefacción y terminaba en un absceso. Á fin de evitar este inconveniente, practicó Yersin las inoculaciones en las venas, con los cuidados necesarios para evitar la embolia. Á las cuatro ó seis horas de practicada la inyección intravenosa, la temperatura se eleva hasta 40 ó 41°, y á veces hasta 41°,5, y la fiebre persiste varios días, durante los cuales el caballo está triste y escalofriado, pero sin que se observe tumefacción notable. Se repiten las inyecciones con dosis progresivamente crecientes, pero á largos intervalos, á fin de que el animal se restablezca completamente después de cada una de ellas, porque sobrevienen á veces

Digitized by Google

sinovitis que no llegan á supurar, pero que producen cojera.

Durante la inmunización, los caballos adelgazan y reaccionan á cada nueva dosis, si ésta es demasiado fuerte, pero las reacciones duran menos á medida que avanza la inmunización.

Al primer caballo inmunizado de este modo se le sangró á las tres semanas, y su suero se probó en ratones que, como antes hemos dicho, mueren todos cuando se les inoculan culturas del bacilo de la peste.

Los ratones á los que se inyecta una décima parte de centímetro cúbico de suero de caballo inmunizado, sufren impunemente una inoculación de la cultura viva del bacilo, practicada doce horas después. El suero tiene, por tanto, propiedades preventivas. Para curar á los ratones inoculados con anterioridad, es preciso emplear un centímetro cúbico de suero y á veces centímetro y medio, pero los inoculados con una dosis de cultura mortal para ellos, á los que se inyecta esta dosis de suero, curan todos, en tanto que mueren los testigos inoculados con la misma dosis de la cultura del bacilo y no tratados luego por el suero. Éste tiene, por tanto, indudable acción curativa.

La terapéutica patogénica experimental preventiva y curativa de la peste bubónica experimentalmente producida era, por tanto, un hecho

Digitized by Google

evidente, desde el momento en que la experimentación demostraba la posibilidad de prevenir y curar dicha peste experimentalmente producida.

Podían, pues, concebirse grandes esperanzas de la aplicación de la terapéutica patogénica experimental á la clínica, esperanzas tanto más halagadoras cuanto que se trata de la más mortífera de las enfermedades conocidas, contra la que habían resultado inútiles ó perjudiciales todos los tratamientos empleados con anterioridad, hasta tal punto, que se leen en una de las obras más modernas y que gozan de mayor y más justa fama las siguientes palabras:

«Puede decirse que se ha ensayado la terapéutica entera para la curación de esta peste, desde la piel de serpiente y el hisopo, hasta los alcaloides más activos; la sangría, los purgantes y los sudoríficos se han considerado como los agentes más enérgicos.

»En el primer cuarto de este siglo expuso Frank un tratamiento ecléctico, basado en las indicaciones deducidas de las formas más ordinariamente admitidas, y que puede resumirse de este modo:

»1.° Peste sencilla, tratada por la dietética y la higiene.

»2.° Peste inflamatoria, tratada por las sangrías, las escarificaciones, los laxantes y las bebidas atemperantes.

Digitized by Google

»3.° Peste gástrica, tratada por los vomitivos, los purgantes y lo antihelmínticos.

»4.° Peste nerviosa, tratada por los excitantes y los estimulantes alcohólicos.

»El médico atenderá ante todo en su terapéutica á los síntomas y á los accidentes más amenazadores.»

Esta enérgica manera de luchar contra el síntoma amenazador sin conocer el mecanismo de su producción ni la causa íntima que le origina y que es la que realmente le da el carácter de gravedad, es, por desgracia, el único expediente á que podemos apelar en las enfermedades cuya terapéutica patogénica nos es desconocida y contra las que tampoco nos suministra recurso específico la terapéutica empírica, pero tiene entre otras dificultades é inconvenientes el de que posteriores investigaciones científicas vengan á demostrarnos, como nos lo demuestran al tratarse de la peste bubónica, que, cuando se trata de una causa viviente que se multiplica dentro de nuestro organismo, se difunde en todo él y al mismo tiempo le intoxica; que cuando todas las fuerzas vitales del enfermo, y muchas más que pudiéramos darle, son precisas á éste para resistir el asalto, defenderse del invasor y destruirlo dentro de su mismo cuerpo, no le prestamos un señalado servicio al aniquilarle con sangrías, vomitivos, purgantes y escarificaciones que en nada

Digitized by Google

obran contra el invasor ni pueden modificar los síntomas que éste continúa agravando con su presencia, su multiplicación y su veneno, pero sí le prestan poderosa ayuda disminuyendo la resistencia del invadido.

La misma obra á que aludíamos declara que, á pesar de esta enérgica medicación sintomática, la mortalidad de la peste bubónica es del 90 por 100 de los atacados.

Aunque se trata en la peste bubónica, lo mismo que en la estreptococcia, de una septicemia generalizada con toxemia difusa, no presentaba la peste la dificultad consistente en la variedad de las manifestaciones producidas por las distintas especies ó razas de un mismo germen y por las condiciones humorales ú orgánicas del terreno, que son propias de la estreptococcia. En la peste bubónica el mismo germen, más ó menos virulento, determina la misma enfermedad, más ó menos intensa, en todos los terrenos orgánicos, humanos ó animales. Podrán ser más ó menos alarmantes sus manifestaciones sintomáticas y las lesiones orgánicas que produce, según la virulencia del germen ó las condiciones del terreno en que se cultiva, pero son siempre las mismas y siempre graves. No produce este germen una septicemia puerperal unas veces y otras una erisipela ó una angina, ó una neumonía ó

Digitized by Google

un flemón, como ocurre con el estreptococo. El bacilo de Kitasato y de Yersin determina siempre el desarrollo de la peste bubónica.

La eliminación de esta dificultad y la fijeza del germen, que había de servir de base á la preparación del medicamento, contribuían, por tanto, á aumentar estas esperanzas.

La realidad ha superado afortunadamente todas las que legítimamente se abrigaban.

En cuanto Yersin hubo logrado la inmunización del caballo y comprobado las virtudes del suero, volvió á la Indo-China é instaló en Nha-Trang un laboratorio para la preparación de los virus, con sus correspondientes cuadras para alojar los caballos inmunizados, y cuando la peste se presentó de nuevo en aquellas regiones y hubo recibido 80 frascos de suero procedentes del Instituto Pasteur de París, por no haber tenido tiempo de inmunizar en Nha-Trang más que una jaquita de la que había obtenido algunos frascos, empezó la peregrinación en busca de enfermos en quienes poder demostrar la eficacia de su remedio, cosa difícil en China, cuyos habitantes tienen tan manifiesta aversión á todo lo nuevo y á todo lo extranjero.

«Una dichosa casualidad, dice el mismo Yersin, me proporcionó el anhelado enfermo y en condiciones inesperadas para una tentativa terapéutica. Habiendo ido á visitar á monseñor

Digitized by Google

Chausse, obispo de la Misión católica (en Cantón), me preguntó éste si conocía algún remedio contra la peste.

»—Muy bien nos vendría, añadió monseñor Chausse, porque un joven chino de la Misión se halla gravemente atacado de esta enfermedad.

»—Tengo un remedio, le contesté, y lo creo excelente, pero no lo he ensayado aún en ningún enfermo.

»Monseñor Chausse, que creía perdido al joven chino, me llevó á verle y me dió toda clase de facilidades para experimentar el suero, tomando sobre sí la responsabilidad del fracaso de la tentativa. He aquí la historia del primer caso de peste bubónica tratado por el suero:

»*Tse*, de diez y ochos años, se sentía molesto desde algunos días antes (cansancio, cefalalgia), cuando el 26 de Junio de 1896, á las diez de la mañana, empezó á quejarse de un vivo dolor en la ingle derecha. A las doce fué acometido de fiebre intensa que le obligó á acostarse. A las tres de la tarde me llevó á verle monseñor Chausse. El joven chino estaba soñoliento, no podía incorporarse sin ser presa del vértigo, se observaban en él laxitud extrema, fiebre alta y lengua saburrosa. En la ingle derecha se apreciaba una tumefacción muy dolorosa al tacto. Teníamos seguramente ante nosotros un caso de peste confirmada, y la violencia de los primeros síntomas

Digitized by Google

nos permitía clasificarle entre los casos graves.

»A las cinco de la tarde (seis horas después del principio de la enfermedad) practiqué una inyección de 10 c. c. de suero. En aquel momento tenía el enfermo vómitos y delirio, signos muy alarmantes y que demuestran la marcha rápida de la infección. A las seis de la tarde y á las nueve de la noche, nuevas inyecciones de otros 10 c. c. cada una. De nueve á doce de la noche no se observa ningún cambio en el estado del enfermo, que continúa soñoliento, agitado y quejándose con frecuencia. La fiebre sigue siendo muy alta y se han presentado deposiciones diarreicas. A partir de las doce el enfermo está más calmado, y á las seis de la mañana, en el momento en que entra el Padre director á pedir noticias del apestado, éste se despierta y dice que se siente ya curado. En efecto; la fiebre ha desparecido, así como la laxitud y los demás síntomas graves; la región de la ingle no está ya dolorosa al tacto y la tumefacción apenas se percibe. La curación ha sido tan rápida que, si muchas personas autorizadas no hubieran visto como yo al paciente el día antes, yo mismo hubiera dudado habérmelas entendido con un verdadero caso de peste.

»Se comprenderá la ansiedad con que pasé la noche al lado de mi primer enfermo. Pero á la madrugada, cuando con el día brilló también el éxito, lo olvidé todo, hasta el cansancio.

Digitized by Google

»30 c. c. de suero habían bastado para curar, con sorprendente rapidez, un caso de peste grave, á pesar de que este suero no era muy activo. Procedía de una jaquita de Nha-Trang y era preciso emplear de la décimaquinta á la vigésima parte de un centímetro cúbico para preservar á un ratón de 20 gramos de peso contra una dosis de cultura mortal á las veinticuatro ó las treinta y seis horas. A mí mismo me sorprendió un éxito tan fácil. Preciso era que me procurase á toda costa otros enfermos de peste.

»Permanecí dos días más en Cantón para continuar la observación de mi enfermo: adelantaba la convalecencia, volvían las fuerzas y el apetito, y cuando partí iba enteramente seguro de su definitiva curación. Dejé en el Consulado de Francia una jeringa y varios francos de suero, en previsión de que se presentaran nuevos casos en el Seminario.»

Refiere luego Yersin su traslación á Amoy en busca de enfermos, y constituye su primera estadística con el caso de *Tse,* que hemos transcrito, con otros dos tratados en el mismo Seminario de Cantón, desde los primeros momentos de la invasión del mal, con el suero que previsoramente había dejado en el Consulado de Francia y cuyos casos curaron también rapidísimamente y con 23 enfermos tratados por él en Amoy. Total, 26 enfermos. De éstos curaron 24

Digitized by Google

y fallecieron dos; siendo de advertir que estos dos fallecidos recibieron la primera inyección de suero cuando estaban en el quinto día de enfermedad, y era tal su estado, que uno murió cinco horas después de practicada la primera inyección, y el otro á las veinticuatro horas de aplicársela. En los restantes tratados en el primero, segundo, tercero, cuarto y quinto día de enfermedad, la curación fué rapidísima; en doce ó veinticuatro horas en los tratados en el primer día; en tres ó cuatro días en los empezados á tratar en el segundo, y con alguna mayor lentitud en los tratados en los días tercero, cuarto y quinto. En los tratados en el primero y segundo día los bubones no supuraron; en los tratados en el tercero, cuarto y quinto supuraron en algunos, pero la supuración desapareció muy pronto. El restablecimiento de la salud fué en todos completo y rápido, por el contrario de lo que ocurre en los que logran sobrevivir á la enfermedad, curada espontáneamente ó durante el empleo de la terapéutica sintomática; en éstos la convalecencia es siempre lenta y penosa, aunque la peste haya sido relativamente benigna.

En el número correspondiente á Enero de 1897 de los *Annales de l'Institut Pasteur,* pueden leerse los 26 casos correspondientes, que no transcribimos por impedirlo la extensión de este libro.

Digitized by Google

Esta primera y brillantísima estadística, obtenida como justo premio á sus desvelos por el propio investigador de la etiología, de la patogenia y de la terapéutica patogénica de la peste bubónica, no era en verdad muy numerosa; no podía serlo, porque habiendo terminado Yersin la provisión de suero que llevaba, tuvo que salir de Amoy para escapar á la persecución de las familias de los enfermos, en cuyo favor nada podía ya hacer. Pero si se tiene en cuenta que la peste bubónica es la más mortífera de las enfermedades que afligen á la especie humana, se comprenderá, como con mucha razón dice Yersin, que estas 26 observaciones tenían tal fuerza, que no era de temer que sus resultados fuesen desmentidos por subsiguientes experimentos.

Acentuaba aún más esta creencia la forma en que se obtuvieron las curaciones, que dista mucho de ser la que se observa en los pocos casos en que la curación se obtiene espontáneamente ó durante el empleo de la terapéutica sintomática.

En los enfermos tratados por la terapéutica patogénica se modificó el curso de la enfermedad, se suprimieron sus períodos, se abrevió su marcha, los bubones se resolvieron con rapidez no imaginada siquiera; en aquellos cuyos bubones estaban en supuración cuando empezó el tratamiento se agotó ésta en brevísimo espacio de

Digitized by Google

tiempo y los enfermos se restablecieron completa y rápidamente, en vez de sufrir las largas y penosas convalecencias que son consecuencia obligada de la enfermedad, aun en los casos más benignos.

Aun la acentuaba más la consideración de la poca actividad que tenían los sueros empleados por Yersin. Ya hemos dicho que del utilizado en Cantón, procedente de una jaquita de Nha-Trang, era preciso inyectar un $^1/_{15}$ ó $^1/_{20}$ de centímetro cúbico para preservar á un ratón de 20 gramos, y del empleado en Amoy, remitido á Yersin desde el Instituto Pasteur de París, se hacía necesario inyectar $^1/_{10}$ de centímetro cúbico para preservar á otro ratón de igual peso. Era, pues, de esperar que con suero de un potencial mucho mayor habían de obtenerse mejores resultados aún.

Las Comisiones rusa y austriaca enviadas á la India para estudiar la peste y la acción del suero sobre ella, han confirmado cuanto Yersin había dejado establecido acerca de la etiología, la patogenia, la anatomía patológica y la terapéutica patogénica de la peste bubónica, comprobando el enorme número de bacterias específicas que se encuentran en el bubón primitivo, las que existen también, aunque en menor cantidad, en otras glándulas y varios órganos, explicando perfectamente por la anatomía patoló-

Digitized by Google

gica los casos de neumonía pestosa primitiva en nódulos y los de neumonías secundarias consecutivas á la existencia de trombus en las venas vecinas de los bubones primitivos.

La Comisión alemana enviada también á la India bajo la dirección de Koch, comprobó estos hechos y la acción curativa del suero, ensayando además en los monos su acción preventiva y consiguiendo inmunizarlos durante cierto tiempo.

Los profesores Wyssokowits y Zabolotny, miembros de la Comisión rusa, practicaron asimismo interesantísimos estudios en los monos, animales sumamente sensibles á la inoculación de la peste, de cuyos estudios resulta que la inoculación puede verificarse por la piel, sin que exista en ésta lesión alguna apreciable en el punto por que se introduce el virus; que el suero de Yersin puede curar á los monos enfermos, si el tratamiento se empieza hasta dos días después de haberlos infectado por vía subcutánea y cuando los síntomas de la peste (elevación de temperatura, bubones, etc.) están ya claramente manifiestos; que el tratamiento deja de ser eficaz si empieza á emplearse veinticuatro horas antes de la muerte de los monos inoculados al mismo tiempo que los tratados y que sirven de testigos; que para curar á los monos bastan 20 c. c. de suero activo al $^1/_{10}$; que si la cantidad de suero inyectado es muy pequeña, ó si el tra-

Digitized by Google

tamiento se emprende demasiado tarde, se obtiene también la curación definitiva en algunos casos; pero, en otros, esta curación no es más que aparente, porque suele producirse una recaída que causa la muerte del animal á los quince ó los diez y siete días (recuérdese lo establecido por los trabajos de Bordet al estudiar la infección estreptocóccica intraperitoneal experimental); que la inmunidad que proporciona á los monos la inoculación preventiva de 10 c. c. de suero de Yersin dura de diez á catorce días; que es posible infectar á los monos por las vías respiratorias introduciéndoles la cultura de la peste en la tráquea, por medio de una sonda, durante la anestesia clorofórmica; los animales mueren en este caso de los dos á los cuatro días, presentando los síntomas de la neumonía tífica; que cuando se ha producido esta neumonía experimental no se encuentran en la sangre ni en el bazo más que pequeñas cantidades de bacilos, en tanto que existen cantidades enormes de ellos en las partes invadidas del pulmón y en las glándulas de los bronquios, fenómeno que se observa igualmente en el hombre; que en los casos en que los monos mueren después de una enfermedad de larga duración se reblandecen los bubones y los bacilos degeneran.

Comprobaron también dichos investigadores que la sangre de los hombres convalecientes de

Digitized by Google

la peste tiene la propiedad de aglutinar los bacilos específicos, y que este poder aglutinante, que no empieza á manifestarse hasta el séptimo día de la enfermedad, aumenta durante la segunda, tercera y cuarta semana, y luego va disminuyendo progresivamente.

«En lo que se refiere al tratamiento de los enfermos por el suero de Yersin (dejamos la palabra á los dos sabios rusos), debemos decir que hemos tenido ocasión de comprobar, en muchos casos, los interesantes y sorprendentes efectos de la acción de este suero. En cuanto se practica su inyección, la temperatura desciende, desaparecen la somnolencia y el delirio y el enfermo recobra el bienestar. En general, los resultados no han sido todo lo buenos que hubiéramos deseado; han reducido, sin embargo, la mortalidad al 40 por 100 en los casos tratados por el suero.

»Nuestros experimentos nos han demostrado, sin embargo, que el suero tiene una eficacia que no puede ponerse en duda. La elevada mortalidad que aun produce la peste en los tratados por él se explica por las siguientes causas: en primer lugar, porque los enfermos acuden muy tarde á los hospitales, no haciéndolo hasta tres, cuatro ó cinco días después de declarada la enfermedad; en segundo lugar, porque la intensidad de la enfermedad es muy variable, y en tanto que algunos enfermos sucumben á ella á las

Digitized by Google

veinticuatro horas, resisten otros hasta veinticuatro días; en tercer lugar, porque los hombres presentan grados muy variables de sensibilidad á la infección. Además, en los casos de neumonía pestosa, explica la dificultad de obtener la curación por el suero, la presencia de otras bacterias, neumococos y estafilococos.

»Esperamos obtener mejores resultados aún con el suero antitóxico que Roux acaba de preparar. El empleado hasta ahora es más preventivo que antitóxico.

»En realidad, el suero de Yersin ha salvado gran número de existencias, y debemos recomendar calurosamente este método de tratamiento. Por otra parte, el suero es hasta ahora el único remedio á emplear en el tratamiento de la peste.»

Este tan desapasionado juicio de los dos sabios y concienzudos comisionados rusos no deja lugar á dudas acerca de la acción benéfica del suero. Aun la respetable mortalidad del 40 por 100 por ellos obtenida, á causa de las razones que ellos mismos exponen y de la poca actividad del suero, resulta un señalado triunfo sobre la expectación y sobre todos los tratamientos sintomáticos con los que la mortalidad de la peste era del 80 al 90 por 100, según los autores. El día en que se logre dar al mismo suero de Yersin ó al suero antitóxico fabricado por Roux una actividad mucho mayor y en que los enfermos se

Digitized by Google

sometan al tratamiento en cuanto empieza la enfermedad, tenemos por indudable que la mortalidad de la más mortífera de las enfermedades quedará reducida á su más mínima expresión.

La reaparición de la epidemia en 1897 sorprendió á Yersin desprovisto de suero é impulsó á Roux á establecer una cuadra capaz para 25 caballos destinados á producir el suero antipestoso, en los alrededores de París. Pero al llevar á cabo este proyecto tropezó Roux con la dificultad del temor de servir él mismo de iniciador de una epidemia de peste, pues no podía ser igual inmunizar con los cultivos vivos del microbio á un solo caballo colocado en una cuadra del Instituto Pasteur, fácilmente esterilizable y bajo la vigilancia permanente del personal del mismo, que tratar por la misma cultura viva un gran número de caballos, en condiciones de aislamiento y de garantía mucho menos eficaces. Por estas razones se decidió Roux á inmunizar los 25 caballos con culturas esterilizadas por el calor ó con toxinas preparadas y recogidas en medios artificiales.

Yersin volvió á Nha-Trang, desde donde tuvo que dirigirse inmediatamente á Bombay solicitado por la extensión y la agravación de la peste en la India. Llevaba una provisión de suero, del que los mejores frascos tenían actividad

Digitized by Google

al $^1/_{10}$ de centímetro cúbico para preservar á un ratón, siendo necesario $^1/_4$ ó $^1/_2$ de centímetro cúbico de los otros para conseguir el mismo objeto. Este suero procedía de caballos de su laboratorio de Nha-Trang, inmunizados, en parte, con culturas virulentas inyectadas por vía intravenosa y, en parte, con culturas atenuadas introducidas por vía hipodérmica. Estos animales llevaban muy poco tiempo de inmunización (de tres á cuatro meses) y su suero era, como hemos visto, mucho menos activo que el empleado por el mismo Yersin en China, durante la epidemia de 1896, que procedía de una jaquita que llevaba un año de tratamiento inmunizador. Los resultados de esta inferioridad en el poder del suero se hicieron notar en seguida. En 141 enfermos de peste tratados en Bombay y en Cutch-Mandri, la mortalidad fué de 49 por 100, siendo de notar que el aumento en la mortalidad estuvo siempre en relación inversa de la actividad del suero empleado. A suero más activo correspondió constantemente una mortalidad menor, la que ascendía en cuanto, por falta de suero de mayor actividad, aunque era bien escasa la de todo el que constituía la provisión de Yersin, se hacía preciso emplear otro menos activo.

Estudió también Yersin la acción preventiva del suero, de aquel suero de tan escaso poder, y para ello practicó más de quinientas inyecciones

Digitized by Google

preventivas en individuos que habitaban en pleno foco pestoso, obteniendo resultados altamente favorables, á pesar de las malas condiciones del medicamento.

Aunque es realmente difícil formar juicio del papel que desempeña un medicamento en la protección de individuos sanos contra una enfermedad determinada, se observaron casos en tales circunstancias que no permiten abrigar duda acerca de la acción preventiva del suero, tan claramente comprobada en lo que se refiere á las peste bubónica experimentalmente producida. He aquí algunos: dos médicos de la Comisión enviada por Austria para el estudio de la peste, que habían sido preventivamente inyectados, se ocasionaron heridas al practicar la autopsia de un apestado; al día siguiente presentaban ambos, en la axila correspondiente al lado herido, un pequeño infarto ganglionar doloroso que desapareció sin consecuencias á las veinticuatro horas. Exactamente lo mismo ocurrió á otro de los médicos que formaba parte de la Comisión enviada por Rusia.

Murieron de la peste cuatro individuos de una familia; otros cuatro de la misma familia atacados á su vez por la peste se curaron con el suero, y el resto de las personas que la componían se sometieron á la inyección preventiva. Desde aquel momento terminó la epidemia en la casa.

Digitized by Google

En otra familia europea murió un criado de la peste; enfermó luego una niña, que curó tratada por el suero. Inoculó entonces Yersin preventivamente al padre, la madre y cuatro criados; ninguno de ellos sufrió la peste, en tanto que, de otros cinco criados no inoculados, fueron atacados cuatro y murieron en los días siguientes.

Entre más de 500 personas tratadas preventivamente por el suero, sólo observó Yersin cinco casos de peste, de los que tres se produjeron á los doce, veinte y cuarenta y dos días después de la inyección preventiva, lo que se halla en perfecto acuerdo con lo demostrado por los estudios experimentales acerca de la duración de la acción preservadora y demuestra que las inoculaciones preventivas deben repetirse cada diez ó quince días. Los otros dos casos se produjeron tan rápidamente después de la aplicación del suero, que hacen preciso admitir que los individuos estaban ya en el período de incubación de la enfermedad cuando se practicaron las inyecciones, y que las débiles dosis de un suero tan poco activo (de 5 á 10 c. c.) no fueron bastante á impedir la explosión de ésta.

Según Simond, entre 400 vacunados en Cutch-Mandri con el suero Yersin, no se produjo ningún caso de peste entre los diez y los veinte días siguientes á la inoculación. El mismo autor afirma que, en una villa en que la enferme-

Digitized by Google

dad causaba diariamente víctimas, fueron vacunadas las dos terceras partes de la población masculina sin que atacase la enfermedad á ninguno de los vacunados, en tanto que continuaron presentándose muchos casos en los no vacunados.

Trabájase actualmente, con verdadera fe en un éxito seguro, en la preparación de sueros de mucha mayor actividad, cuyo poder anti-infeccioso, el verdaderamente preventivo, será mucho mayor, como lo será asimismo su poder antitóxico ó curativo de la enfermedad ya declarada.

Su toxina parece ser la que defiende al bacilo de la peste contra la acción fagocitaria de los leucocitos, por un mecanismo análogo al comprobado por Bordet en sus estudios acerca de la estreptococcia intraperitoneal, es decir, dotándole de una quimiotaxia negativa que le permite vivir y reproducirse entre grandes cantidades de células que no le atacan, y de una resistencia tal que sobrevive en el interior de las mismas, cuando ha sido absorbido por ellas, como lo prueban los estudios de Zabolotny.

Roux ha llevado á cabo últimamente una larga serie de trabajos á fin de dilucidar la importante cuestión del poder anti-infeccioso y el poder antitóxico de los sueros: de sus estudios resulta que todos los sueros antipestosos son antitóxicos, aunque en diverso grado, cualquiera

Digitized by Google

que sea el método empleado en su preparación; que los sueros obtenidos por medio de culturas vivas inyectadas en las venas de los caballos, son mucho más antitóxicos que los preparados con bacilos muertos; y que los sueros preparados valiéndose de toxinas activas son mucho más antitóxicos que los obtenidos por medio de toxinas atenuadas por el calor ó por procedimientos químicos.

Para obtener la toxina pestosa de las culturas en medios líquidos, se sirve Roux de un bacilo cuya virulencia ha exaltado previamente, poniéndole en contacto con la materia organizada y viva, á cuyo fin le encierra en pequeños sacos de colodión, que coloca en el peritoneo de los conejos, para proteger al coco-bacilo contra la acción de las células defensivas del organismo, que dificultarían, en otro caso, su desarrollo.

De este modo ha llegado Roux á obtener sueros de mayor actividad, y es de esperar que se lograrán de un poder grandísimo.

Las últimas noticias que tenemos acerca del asunto son las que nos suministra un artículo publicado por el Dr. Ovilo, en el que afirma este sabio colega, refiriéndose á la actual epidemia, que se ha logrado con el suero la salvación del 92 por 100 de las personas en quienes se ha empleado, en buenas condiciones de pureza y en tiempo oportuno.

Digitized by Google

El éxito de la terapéutica patogénica es, pues, indudable en la peste bubónica, como lo es en la difteria, en el tétanos y en las mordeduras de reptiles venenosos, y suministra una prueba más de la verdad del principio fundamental de la Seroterapia.

El solo hecho de hacer variar de tal modo la letalidad de tan temible y temida plaga, y el de conseguir destituirla del rango de la más mortífera enfermedad de la especie humana, es un éxito del que la ciencia puede justamente envanecerse.

Por eso nos parece acertadísima la proposición del Dr. Reboles de designar en adelante á la peste bubónica con el nombre de tifus Yersin, honrando de este modo al valiente é infatigable descubridor de su etiología, de su patogenia y de su verdadera y única terapéutica.

Grandes son los méritos adquiridos por Yersin, como por todos los médicos que exponen mil veces su vida por salvar la de sus semejantes, y grande es la deuda de gratitud que la humanidad ha contraído para con él.

Así como se festeja, con justicia, y se recibe entre arcos de triunfo al general victorioso que, con su valor y pericia, ha proporcionado á la patria días de gloria, sembrando la destrucción y la muerte entre sus enemigos, debe festejarse y celebrarse al modesto héroe de la ciencia que

Digitized by Google

logra triunfar de las enfermedades, no en el fragor retumbante de la batalla, al frente de sus tropas é iluminado por los fogonazos de las descargas, sino en la soledad y el silencio de muerte de los hospitales y de las poblaciones diezmadas por mortíferas epidemias, á cuyos lúgubres centros acude voluntario y solícito á exponer su vida, único patrimonio casi siempre de toda su familia, sin esperar honores ni empleos, ni si quiera míseros derechos pasivos para sus hijos, si sucumbe en la traidora, obscura y desventajosa lucha.

No por menos ruidosa es menos meritoria su abnegación, ni por menos brillante es menos glorioso su triunfo; que si el general alcanza honra para la patria sembrando la muerte, honra el médico á la ciencia repartiendo la vida; que si aquél expone su cuerpo á la balas, presenta el suyo éste á la traidora enfermedad, más mortífera que cien batallas; que si el uno puede sucumbir en la pelea con el consuelo de morir matando, puede perecer el otro mientras procura evitar la muerte de los demás, sin tener siquiera el de ver al enemigo que traidoramente le asesina.

También nos parece justísimo que los Doctores Canella y Reboles, en sus artículos publicados en *El Siglo Médico* el primero, y en su libro el segundo, reivindiquen para los médicos espa-

Digitized by Google

ñoles del siglo XVI la prioridad del estudio de la etiología, profilaxia, tratamiento y anatomía patológica de este azote, prioridad que desconocen los autores extranjeros al guardar silencio acerca de los trabajos de nuestros compatriotas de dicha época.

Así como los médicos españoles celebramos los adelantos de la ciencia y ensalzamos á sus descubridores, sean quienes fueren y procedan de donde procedan, porque la ciencia debe ser patria universal para cuantos á su estudio se dedican, es bien justo que los extranjeros consignen á su vez los trabajos de los médicos españoles y les den el valor que tienen, con relación á la época en que se efectuaron.

En el artículo que antes hemos citado se lamenta, con harta razón, el Dr. Ovilo de las malas condiciones en que nos encontraría una epidemia de peste bubónica si esta enfermedad visitase nuestra patria, y propone la adopción de las precauciones posibles.

«Claro está que en España, dice, carecemos del suero antipestoso—que no puede improvisarse;—de modo que nos falta ese elemento de profilaxis y curación, y que, en caso de ser invadidos, habríamos de recurrir á Francia, que está bien preparada; pero como lo probable es que los franceses serían castigados por el azote al

Digitized by Google

mismo tiempo que nosotros, es natural que se reserven el suero que tanto trabajo y dinero les cuesta obtener.

.....

»De modo que carecemos de suero antipestoso para combatir la enfermedad; las condiciones de higiene en que vivimos son las más aptas para que el azote se extienda entre nosotros, y no podemos emplear el sistema antiguo cuarentenario, porque tampoco tenemos lazaretos dispuestos para ello.

»En estos días se habla de unas bases de reforma de la ley de Sanidad. La del 55, que nos rige, tiene un defecto, que seguramente habrán subsanado los redactores de la nueva. Por desconocimiento—siempre por lo mismo—de lo que es sanidad administrativa, es, en gran parte, una colección de reglamentos y disposiciones de naturaleza alterable y que no pueden ser objeto de una ley; pero como las bases de la nueva se han de someter á las Cortes y el tiempo apremia, convendría desde luego adoptar medidas como las que siguen:

»Poner un lazareto—el de Mahón, por ejemplo—en buenas condiciones para los pasajeros y con la dotación de máquinas y aparatos indispensables.

»Activar la creación del Instituto Nacional de Higiene, facilitándole medios de vida, y favo-

Digitized by Google

recer la iniciativa de los particulares, bajo la inspección del Gobierno, para mayor garantía del público.

»Recomendar á nuestros cónsules de Oriente que participen cuantas noticias tengan acerca de la marcha de la peste, *dentro y fuera de sus jurisdicciones;* que extremen su vigilancia, dando cuenta de las infracciones que se cometan en contra de lo acordado en Venecia en 1896 y en otras Convenciones sanitarias.

»Excitar el celo de nuestros representantes diplomáticos en Francia, Italia, Austria y Turquía, para que estén al tanto del curso de la epidemia, y que se pongan de acuerdo con los Gobiernos de esos países tan amenazados como el nuestro por el azote.

»Extremar las medidas de higiene pública en el país, que es el mejor valladar contra todas las epidemias.»

Nos adherimos desde luego á las justas, necesarias y previsoras pretensiones del Dr. Ovilo, aunque con bien escasa esperanza de que sus consejos y los nuestros sean atendidos. Si llegase el desgraciado caso, vendrían entonces las lamentaciones y las medidas tardías é infructuosas; pero, en tanto, no permitirán los escasos recursos del Tesoro que se gasten unos cuantos miles de duros en salvar millares de vidas que sólo ve en peligro la calenturienta imaginación

Digitized by Google

de médicos timoratos, ni se considerará que el solo anuncio de la epidemia costaría á la Hacienda pública y privada millares de veces la cantidad que ahora habría de gastarse en evitarla ó en hacer menores sus estragos, y que su explosión en las actuales circunstancias sería la ruina definitiva é inevitable de este desventurado país.

Imítese al menos la conducta de S. M. la Reina al regalar dos caballos destinados á la obtención del suero antidisentérico; proporciónense otros para que vaya preparándose la del suero antipestoso, que, como dice muy bien el Dr. Ovilo, no se improvisa, y téngase la seguridad que nuestros compañeros que se dedican á esta clase de trabajos han de hacerlos desinteresadamente, si así se les exige, sacrificándose como siempre en bien de los demás, en cuanto se les proporcionen los medios necesarios para que puedan ser útiles á sus compatriotas.

La aplicación del suero debe practicarse lo más pronto posible, y las probabilidades de éxito serán tanto mayores cuanto más rápidamente se haya intervenido.

Cuando la enfermedad está muy avanzada, el suero nada puede contra ella, según Yersin.

En cuanto el pulso y la respiración se hacen irregulares y el corazón se debilita, el envene-

Digitized by Google

namiento ha adquirido ya tal intensidad, que hasta su terapéutica patogénica es impotente para combatirle.

Habiendo demostrado los estudios experimentales que el suero es más útil aún para prevenir la peste que para curarla, cuyo hecho ha sido comprobado en el hombre por Yersin, Simond y otros autores en la epidemia de 1897 según hemos referido, y tratándose de enfermedad tan terrible, aconseja Yersin, muy juiciosamente en nuestra opinión, que, cuando estalle un caso de peste en una casa, se practique preventivamente una inyección de suero á todas las personas expuestas al contagio: cree que esta práctica será la más eficaz medida para evitar la difusión de la enfermedad.

Tal precaución es tanto más razonable, cuanto que ningún accidente de importancia ha seguido hasta ahora á las aplicaciones de suero. Los pacientes se quejan á veces de un dolor bastante vivo en el punto en que se ha practicado la inyección, dolor que desaparece bien pronto y al que (si se exceptúan las erupciones y las artralgias que suelen seguir á la aplicación de todos los sueros, incluso el normal) han quedado reducidas, hasta ahora, todas las manifestaciones patológicas subsiguientes á la introducción en el organismo del suero antipestoso.

Como ocurre en todas las enfermedades en

Digitized by Google

que tiene aplicación la terapéutica patogénica, no sólo disminuye ésta la letalidad del mal, sino también su morbilidad por la rápida extinción de sus gérmenes, aparte de la utilidad que ha de obtenerse en este punto de su acción preventiva.

Tampoco presenta el suero antipestoso, como todos los demás sueros inmunizadores, carácter alguno físico ni químico capaz de hacerle reconocer ni distinguir; sólo la reacción biológica puede dárnosle á conocer. Ésta se presenta, en cambio, con la misma constancia y seguridad que en los demás agentes de la Seroterapia inmunizadora, según se comprueba al ensayarlo en averiguación de su potencial.

Digitized by Google

CAPÍTULO VII

SEROTERAPIA ANTITUBERCULOSA

Trabajos varios en investigación de la terapéutica antituberculosa.—Suero de Babés y Proca.—Suero de Maragliano.—Nuevo suero de Richet y Hericourt.—Trabajos del Dr. Ferrán y nuevo método del mismo para el tratamiento de la tuberculosis.

La tuberculosis, la enfermedad que más víctimas produce en la especie humana y en muchas especies animales, la que reina en todos los climas y en todas las localidades, la de tan múltiples formas y tan variadas localizaciones, la que siega en flor las más preciadas esperanzas y entierra las más halagüeñas ilusiones, la que ha sido objeto de tantos estudios y tantos desvelos, la que ha burlado hasta ahora todas las investigaciones y todos los trabajos de la ciencia, no podía dejar de ser objeto preferente de la Seroterapia.

Los procedimientos de Koch, que no eran ciertamente de Seroterapia, sino de Toxinoterapia, y que tan grandes esperanzas hicieron concebir, fracasaron en su parte terapéutica, pero no re-

Digitized by Google

sultaron estériles, puesto que nadie pone hoy en duda la eficacia de la tuberculina para el diagnóstico precoz de la tuberculosis, tanto de la humana como de la de los animales, por la hipertermia que su aplicación produce en los tuberculosos.

Los de Emmerich, en los que el agente empleado era un suero, tampoco pueden llamarse en realidad seroterápicos, puesto que separándose del principio fundamental de la Seroterapia inmunizadora, no se valía este autor del suero de animales inmunizados contra la tuberculosis, sino del suero de animales inmunizados contra la estreptococcia; es decir, empleaba un procedimiento que, de haber logrado éxito, hubiera resultado en contradicción con todos los demás descubrimientos de la Seroterapia, cuyos sueros inmunizadores proceden de vacunaciones contra la misma infección que el suero ha de curar ó prevenir, y no de inmunizaciones contra una infección distinta.

Los procedimientos de Richet y de Hericourt, de Bertin, de Bernheim y de otros autores, que emplearon el suero de animales considerados refractarios á la tuberculosis, como la cabra y el perro, perdieron su razón de ser desde el momento en que los experimentos de Cadiot, y luego los de Cadiot, Gilbert y Roger, demostraron que ni el perro ni la cabra gozan de tal inmuni-

Digitized by Google

dad contra la tuberculosis, poseyendo tan sólo una mayor resistencia contra la infección de la misma.

En el mismo caso se encuentran los trabajos de Roger al emplear el suero de gallináceas, fundado en la creencia de que los animales de esta especie, susceptibles á la tuberculosis aviaria, eran refractarios á la humana, desde que Nocard ha logrado dar al bacilo de la tuberculosis humana los caracteres biológicos y la virulencia que son propios del bacilo de la tuberculosis aviaria, demostrando de este modo que estos dos bacilos, tan diferentes en apariencia, no son, sin embargo, más que dos variedades de una misma especie.

Para lograr tal propósito, que había de confirmar las ideas que, desde mucho tiempo antes, tenía Nocard acerca de la materia, valióse este autor del tan ingenioso método de Metchnikoff, Roux y Salimbeni, de las culturas *in vivo*, que consiste en introducir el microbio que se desea cultivar ó cuya virulencia se quiere exaltar, encerrado en un saco de colodión, en el peritoneo del animal elegido y dejarlo en él, durante un tiempo variable.

El éxito de todas estas tentativas había sido, por otra parte, casi nulo, como lo habían sido los resultados de idénticos procedimientos, cuando se emplearon para lograr la curación del tétanos y de otras infecciones.

Digitized by Google

Tratóse luego de inmunizar animales contra la tuberculosis, y se emplearon con este fin el bacilo de la tuberculosis humana, el de la tuberculosis aviaria, las culturas esterilizadas de estos microbios, ó sean sus toxinas, y la misma tuberculina de Koch, obteniéndose resultados muy contradictorios.

Babés y Proca lograron la inmunización inyectando primero, al animal objeto del experimento, la tuberculina aviaria, luego la tuberculina humana, después culturas del bacilo de la tuberculosis aviaria, y, por último, culturas del de la tuberculosis humana. Por medio de este procedimiento obtuvieron un suero capaz de prevenir y curar la tuberculosis experimental de los conejos y conejillos de Indias, y que, aplicado al hombre, produjo *alivios en la marcha y en la forma de ciertas tuberculosis.*

Maragliano, catedrático en la Facultad de Medicina de Génova, comunicó al Congreso Médico de Burdeos el 12 de Agosto de 1895 un nuevo método para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar, y los resultados que, por medio de él, había logrado en el arduo problema de la curación de esta enfermedad, comunicación que completó con una Memoria titulada *El suero antituberculoso y su antitoxina,* que vió la luz en la *Presse Médicale* en 1896.

Según resulta de dichos documentos, inocula

Digitized by Google

Maragliano á los animales, con objeto de inmunizarlos y obtener el suero de que se sirve, todas las substancias tóxicas que puede recoger de culturas muy virulentas de tuberculosis humana, á cuyo fin divide estas substancias en dos grupos, de los que el primero contiene los materiales tóxicos procedentes del cuerpo de los bacilos, y el segundo los productos de su secreción, que son destruídos por las altas temperaturas.

La preparación de los líquidos contentores de cada uno de estos grupos de substancias es diferente: para obtener el que contiene las del primero concentra la cultura por la temperatura de 100°, al baño de maría, y la filtra por el de Chamberland; y para obtener el que contiene las del segundo, que son destruídas por el calor, filtra la cultura en frío por el de Chamberland y la concentra en el vacío á 30°.

Para inmunizar á los animales se sirve Maragliano de una mezcla de tres partes del primer líquido y una parte del segundo.

Empieza la inmunización por inyectar 2 miligramos de la mezcla por cada kilogramo de peso que tiene el animal, y continúa inoculando á éste todos los días, aumentando un miligramo por día y por kilogramo, hasta que llega á inyectarle de 40 á 50 miligramos por kilogramo diariamente. Una vez que ha llegado á esta can-

Digitized by Google

tidad deja de aumentarla, pero continúa inyectando la misma dosis hasta completar un período de seis meses.

Los animales están entonces perfectamente inmunizados y resisten la inoculación de culturas tuberculosas virulentas que matan á sus congéneres que sirven de testigos.

Después de dejarlos reposar durante tres ó cuatro semanas, los sangra y recoge su suero. Un gramo de éste protege á un kilogramo de conejillo de Indias sano contra la dosis mortal de tuberculina, y protege también á los conejillos tuberculosos contra la dosis de tuberculina bastante para ocasionarlos la muerte.

En el hombre tuberculoso, un centímetro cúbico de este suero neutraliza la acción de la dosis de tuberculina bastante para producir fiebre á un tuberculoso apirético, cuando se le inyecta mezclado con ella, y los tuberculosos, tratados por el suero, dejan de reaccionar por la inyección de tuberculina, aunque la dosis que se les inyecte sea diez veces múltiple de la que primitivamente bastaba para producir la reacción.

Además de antitóxico, este suero es bactericida *in vitro* para el bacilo de la tuberculosis, como lo prueba el hecho de que si se siembra este bacilo en un tubo que contenga suero normal y en otro que contenga suero terapéutico, y se calientan uno y otro tubo á 60° para destruir el poder

Digitized by Google

bactericida natural del suero, se observa que en tanto que se producen colonias del bacilo tuberculoso en el tubo que contiene suero normal, permanece estéril la siembra verificada en el que contiene el suero obtenido por Maragliano.

El poder del suero se gradúa por su influencia antitóxica sobre la tuberculina. Un centímetro cúbico del suero contiene 1.000 unidades antitóxicas, puesto que preserva 1.000 gramos de conejillo de Indias sano contra la acción de la dosis de tuberculina suficiente para causar su muerte.

Bajo la influencia de este suero inyectado al hombre tuberculoso, el pulso se hace más lento, aumentan la presión arterial, el apetito, el peso del cuerpo y el número de leucocitos, disminuye la fiebre y hasta desaparece por completo en enfermos en los que, desde mucho tiempo antes, era continua y tenaz; al mes próximamente de tratamiento, los focos de neumonía tuberculosa disminuyen y desaparecen los estertores que se percibían á nivel de los mismos; desaparece también la tos, disminuye la expectoración y deja ésta de contener bacilos; mejora el estado general y se recobran las fuerzas.

Estos favorables resultados se obtienen, según Maragliano, en los casos en que no existen asociaciones microbianas activas ó, si existen, son poco intensas.

Digitized by Google

De los datos publicados por el mismo Maragliano y de la estadística formada con 412 casos de tuberculosis tratados por él y por otros médicos italianos y publicada en el *Journal de la Clinique de Gênes,* resulta que, de los tuberculosos con focos poco extensos, escasa fiebre y ligeras asociaciones microbianas, se cura la mayoría y experimentan notable alivio los demás; que los que presentan bronco-neumonías tuberculosas con focos extensos, febriles ó apiréticas, pero con ligeras asociaciones microbianas, resultan también altamente beneficiados por el tratamiento, y, por último, que las formas destructivas con cavernas y asociaciones microbianas múltiples no son apenas influenciadas por el empleo del suero.

No desespera por eso Maragliano de llegar á obtener la curación de la tuberculosis pulmonar avanzada. No es tan importante, según él, la larga fecha de la enfermedad como la extensión de los focos y su naturaleza, bajo el doble punto de vista anatomo-patológico y bacteriológico. Concediendo, como concede, grandísima importancia á las asociaciones microbianas, á las que cree responsables de las fiebres persistentes y elevadas, que atribuye á función de otros microbios distintos del de la tuberculosis, considera á la hipertermia como de mal augurio para el éxito del tratamiento.

Digitized by Google

El procedimiento que Maragliano aconseja que se emplee para la administración del suero de su obtención, consiste en inyectar 1 c. c. del mismo un día sí y otro no, sea la que quiera la forma de tuberculosis que se va á tratar. Cuando el enfermo tiene fiebre persistente y elevada, cree mejor inyectar desde luego 5 c. c. en una sola vez; si desciende la temperatura, vuelve á inyectar la misma dosis de cinco á ocho días después, y continúa en igual forma hasta que la temperatura retorna á ser la normal, desde cuya fecha inyecta al enfermo 2 c. c. en días alternos y continúa el tratamiento hasta que hayan desaparecido todos los estertores, espaciando las inyecciones, no haciendo más que dos por semana, y luego una de 1 c. c. cada ocho días.

Aun cuando el enfermo parezca completamente curado y hayan desaparecido todas las manifestaciones generales y locales del mal, debe persistirse en el tratamiento durante un mes, por lo menos, y será prudente continuar inyectandole 1 c. c. por semana durante el transcurso de un año.

El Gobierno italiano autorizó oficialmente el empleo del suero de Maragliano y su uso se generalizó rápidamente en toda Italia.

En Francia y en otras naciones se emplea también por varios prácticos, que no están descontentos de haber recurrido á él.

Digitized by Google

El mismo Maragliano anuncia, como hemos visto, que su suero no produce resultados más que en las formas medias de tuberculosis. Sabemos que en estas formas, de los tuberculosos en primero y segundo grado, se observan con frecuencia mejorías, suspensiones, cambios en la marcha, modificaciones profundas en la sintomatología general y local, y aun extinciones completas de los focos, cuyas mejorías ó curaciones se presentan espontáneamente ó en tanto que se emplea un tratamiento sintomático mejor ó peor dirigido, sin contar los numerosos casos de curación que se logran en ciertas tuberculosis por la aereoterapia y otros procedimientos.

No es, por tanto, posible considerar resuelto ni mucho menos el problema de la investigación de la terapéutica patogénica de la tuberculosis, por el suero de Maragliano, pero tampoco se puede negar que los trabajos de este sabio han producido resultados positivos y significan un gran adelanto en el tratamiento de tan temible y temida enfermedad.

Copiamos de la *Seroterapia* de Landouzy la opinión de este autor acerca del suero de Maragliano:

«Creo poder dar idea exacta del progreso realizado por la Seroterapia genovesa. Creo poder explicar su filosofía diciendo que, bien ob-

Digitized by Google

servadas las cosas, la medicación, por muy eficáz que sea en cierto número de casos, no es lo que se había dicho ni lo que había concebido é interpretado su inventor. Se trata en ella más bien de una medicación antidótica que de una medicación anti-infecciosa, de una medicación más *antituberculinosa* que *antituberculosa*, puesto que las inyecciones parecen ejercer sus efectos más bien contra la intoxicación tuberculinosa continua, á tipo intermitente cotidiano vesperal, que contra la infección y la tuberculización.

»En una palabra, he creído observar (como se lo dije en Génova al profesor Maragliano) en la acción del nuevo suero, una real eficacia contra la toxinemia tuberculinosa y no contra la infección tuberculosa misma, pareciéndome que el suero de Maragliano, por el contrario de los sueros que sabemos que son á la vez antimicrobianos y antitóxicos (suero antidiftérico, suero antipestoso, por ejemplo), parece dotado específicamente de funciones antituberculinosas, de función antidótica. El suero de Maragliano (lejos de obrar en la forma en que lo ha presentado su inventor, que hacía de él, como se recordará, el agente curador de la tuberculosis evolucionando á título de enfermedad infecciosa) parece obrar contra la toxinemia secundaria de la tuberculosis, más que contra la enfermedad que la origina; el suero dirige su acción antidótica

Digitized by Google

contra uno de los elementos — y no el menor — constitutivos de la tisis, contra la tuberculina elaborada por el bacilo de Koch.

»Si las cosas ocurren como la experimentación y las inyecciones practicadas á mis enfermos me han permitido juzgarlas, resulta que Maragliano ha resuelto solamente una de las fases del problema terapéutico antitísico. Si tenemos en su suero, hoy más que ayer, un medio casi específico de tratar á los tuberculinosos y de librarlos, á veces, de los inconvenientes, los sufrimientos y los peligros de su toxinemia, es preciso encontrar aún el medio de obrar sobre la tuberculosis, como enfermedad microbiana infecciosa.

»El suero de Maragliano parece ser un progreso bajo el punto de vista de la toxinemia tuberculinosa febril, bajo el punto de vista del antidotismo tuberculinoso, por más que no demuestre su eficacia en todos los casos en que su empleo parece formalmente indicado.

»Resulte lo que quiera que sea del valor terapéutico del suero de Maragliano — valor que la clínica se encargará de demostrar, — yo me admiraría mucho si el empleo del mismo sobre nuevos enfermos descubriese en él otras propiedades que sus virtudes antidóticas, porque la especificidad microbiana no creo que pueda demostrarla.

Digitized by Google

»Por tanto, si mañana se nos presentase un suero especial ó específicamente antimicrobiano, es decir, verdaderamente antituberculoso, éste sobrepujaría en valor y en importancia al suero de Maragliano y haría, en cierto modo, superflua la aplicación de éste.

»Preludiando la bacilosis y la tuberculosis como enfermedades infecciosas á la tuberculinosis, enfermedad tóxica, claro resulta que las medicaciones que contuviesen la enfermedad en los neotuberculosos, en sus primeros estadios de irritación inflamatoria reaccional, llenaría tan bien su cometido que no habría necesidad de recurrir al agente especialmente antidótico de la tuberculina. Es además muy probable que, si se encuentra mañana el suero antituberculoso, goce éste, como gozan el antidiftérico y el antipestoso, de la doble virtud antimicrobiana y antitóxica.»

Respetando como debemos la autorizada opinión del sabio Catedrático de la Facultad de París, ocúrrenos, sin embargo, que no se encuentra ésta de acuerdo con el hecho, demostrado por los estudios de Maragliano, de la acción microbicida ejercida *in vitro* por el suero. Si éste no tiene acción más que contra la toxinemia secundaria, no vemos fácil la explicación del hecho de que no se reproduzca en él el microbio de la tuberculosis que, tomado de la mis-

Digitized by Google

ma cultura, produce abundantes colonias en el suero normal.

Tampoco nos parece fácil la explicación de los casos de curación definitiva lograda por Maragliano y sus colegas, dentro de las ideas de Landouzy; porque, ó dichos casos se curaron espontáneamente, ó merced á las medidas higiénicas, como hemos consignado que ocurre algunas veces, en cuya hipótesis resultó perfectamente inútil en tales enfermos la virtud antitoxinémica del suero, ó se curaron mediante la acción de éste. En esta última hipótesis debió ser dicha acción algo más que antitoxinémica, pues así como se comprende muy bien que se alivie y reponga un tísico cuya toxinemia se suprime en definitiva, no creemos fácil que quede curado por el hecho de que se antidote, durante cierto tiempo, su toxinemia, sin destruir su tuberculosis, que, al continuar actuando sobre él, ha de desarrollar de nuevo la toxinemia.

Tampoco puede darnos cuenta la explicación de Landouzy del hecho, demostrado asimismo en los estudios experimentales, de que los animales inmunizados con los líquidos preparados por Maragliano y con arreglo á su método, puedan recibir impunemente *culturas virulentas de tuberculosis que matan á sus congéneres* que sirven de testigo. ¿Cómo se explica que no teniendo el suero de estos animales acción alguna sobre la

Digitized by Google

infección tuberculosa y sí sólo sobre su toxinemia secundaria, queden preservados ellos mismos de la acción del bacilo tuberculoso?

Lo que en nuestro concepto ocurre con el suero de Maragliano, como con el de Babés y Proca, con el recientemente obtenido por Richet y Hericourt de perros previamente inmunizados y con todos los demás sueros antituberculosos propuestos y empleados hasta ahora, es algo parecido á lo que ocurre también con los diversos sueros antiestreptocóccicos. Muy útiles innegablemente éstos en algunos casos de estreptococcia, fracasan en otros, sin que podamos aún decidir, *à priori,* cuáles son aquellos en que han de resultar eficaces y cuáles son aquellos en que su fracaso será seguro. Lo mismo ocurre con los sueros antituberculosos, si bien es preciso reconocer que Maragliano circunscribe bastante bien los casos en que está indicado el que él obtiene.

Consiste esto, en nuestra opinión, en que la variedad de formas y de localizaciones, aun dentro del mismo órgano acaso, la diversidad tal vez en las razas de los gérmenes, aun perteneciendo todos á la misma especie, como lo ha demostrado Nocard en los de la tuberculosis humana y la tubercolosis aviaria, las diferentes condiciones que la herencia y otras causas dan á los terrenos, las variadas consecuencias que el actuar de la enfermedad produce,

Digitized by Google

en plazo más ó menos, largo dentro de cada organismo, las asociaciones microbianas precoces ó tardías y otra multitud de causas conocidas ó sospechadas algunas, desconocidas otras, dan á estos problemas una complejidad tal, que, aun después de resuelta su parte más difícil (como creemos que lo está en la tuberculosis y en la estreptococcia, desde el momento en que los estudios experimentales nos demuestran que se halla en nuestra mano preservar á los animales de la acción de sus agentes productores), se encuentran dificultades casi insuperables para terminar su resolución.

Consiste en que aun después de demostrada por Villemin la contagiosidad de la tuberculosis; aun después de descubierto por Koch el agente microbiano que la engendra; aun después de los infinitos trabajos llevados á cabo por multitud de sabios con una paciencia y una constancia dignas de la causa, nos hallamos muy lejos aún de un conocimiento perfecto de la proteiforme patogenia de la tuberculosis. Consiste en que las dificultades de la investigación han de ser mucho mayores en una infección de marcha lenta unas veces, agudísima otras, de formas múltiples, que es septicémica, toxémica y destructora, que en las infecciones de marcha aguda y única, como lo son la mayor parte de las estudiadas y conocidas hasta ahora.

Digitized by Google

Buena prueba de ello nos suministran los trabajos de un médico español que ha logrado hacer notoria su competencia en estas materias en España y en el extranjero.

Nos referimos al Dr. Ferrán, cuyas ideas tienen un sello de originalidad y de discordancia con las opiniones más generalmente admitidas en materia de tuberculosis, que parecerían extravagantes si no estuviesen fundadas en hechos experimentales.

Su Nota dirigida á la Academia de Ciencias y á la Sociedad de Biología de París, acerca de las aptitudes saprofitas del bacilo de la tuberculosis, plantea y da por resuelto un punto de importancia grandísima, en la etiología y la patogenia de esta terrible enfermedad, en un sentido verdaderamente heterodoxo, como el mismo Ferrán afirma, pues el resultado de sus trabajos se halla en desacuerdo con la opinión de Koch y los más autorizados autores, los cuales sostienen que este bacilo es incapaz de adaptarse á la vida saprofita y que debe considerársele como parásito obligado.

Expone el Dr. Ferrán en dicha Nota los experimentos que han determinado sus convicciones en este punto, y concluye su comunicación con estos dos párrafos:

«En vista de lo que precede, creo haber probado de una manera evidente que el microbio

Digitized by Google

de la tuberculosis posee aptitudes para vivir en condiciones muy diferentes de las conocidas hasta ahora; que puede, en una palabra, desarrollarse en la naturaleza, sin vivir necesariamente una vida parasitaria, y que posee además ciertas afinidades con el coli-bacilo y con el bacilo del tifus.

»Fáltanos ahora, para completar la demostración, encontrarle en sus condiciones de vida libre, cultivarle y volverle al estado tuberculógeno. Los resultados de estas investigaciones serán objeto de una nueva comunicación. Por ahora enunciaré un hecho que no deja de tener importancia, después de lo que he consignado. Examinando deyecciones muy frescas de diversos mamíferos (vacas, caballos, hombres), he encontrado en ellas el coli-bacilo dotado de las mismas reacciones colorantes que el bacilo de la tuberculosis. Frotando una laminilla cubreobjetos con estas deyecciones recientes y tiñéndolas por el método de Lubimoff, se ve aparecer un bacilo qué resiste á la acción decolorante de los ácidos diluídos (ácido sulfúrico al $^1/_5$). Esta propiedad no persiste cuando se cultiva el bacilo, y, lo que es más, en las mismas deyecciones la pierde á las pocas horas.»

No son menos heterodoxos, ni tampoco menos originales y notables, los resultados de los estudios de Ferrán que ha publicado en otra

Digitized by Google

Nota titulada: *Investigaciones sobre la Serotera-pia en las tuberculosis.*

Después de afirmar que, si no ha logrado la resolución completa de tan difícil problema, cree en cambio «haber descubierto dificultades no previstas que resultan por demás instructivas, por la luz que arrojan sobre el mecanismo general de la producción de antitoxinas, sobre la patogenia de la tuberculosis y sobre los nuevos derroteros que hay que seguir para poder obtener una antitoxina curativa», refiere los trabajos llevados á cabo en su laboratorio con objeto de hiperinmunizar mulos y asnos contra la tuberculosis y los resultados obtenidos, y termina su Nota con estas páginas, que bastan para dar idea del alcance de los estudios de nuestro sabio compatriota:

«Además, como luego se verá, procediendo como hemos procedido todos los que esto hemos intentado, no es posible obtener un suero antituberculoso, que colme las aspiraciones del clínico, porque á ello se oponen las leyes por que se rige la formación de antitoxinas en el proceso infectivo de que se trata: por lo tanto, es inútil cuanto se haga para obtener suero verdaderamente antituberculoso mientras no se varíe de procedimiento, ó no se complete el que está en uso.

»¿Es esto decir que los sueros antituberculo-

Digitized by Google

sos que hoy se obtienen están totalmente desprovistos de acción antitóxica? En modo alguno; y en prueba de ello, reflexiónese sobre los hechos siguientes:

»Una gota de suero procedente de un animal fuertemente hiperinmunizado mezclada con 5 c. c. de un cultivo del bacilo de la tuberculosis hecho en condiciones tales que vegete sin aglomerarse y que pueda, por lo tanto, formar emulsiones persistentes, produce de un modo el más característico la reacción aglutinante Gruber-Pfeiffer. Á las veintidós horas todos los bacilos quedan aglomerados en el fondo del tubo, dejando el líquido diáfano, mientras los tubos testigos continúan opalescentes.

»Y no es ésta la prueba más valiosa que puede darse de que estos sueros contienen antitoxina: las siguientes poseen un valor incuestionablemente mayor.

»Si á la cantidad mínima de tuberculina que sea capaz de producir la muerte de un conejo de Indias tuberculoso se le mezcla la cantidad conveniente de suero, sus efectos letales quedan por completo anulados. Esto, que lo afirmó el Doctor Maragliano, es rigurosamente cierto.

»Y otra prueba de que en realidad estos sueros bien administrados poseen una acción verdaderamente antitóxica, la hemos adquirido estudiando las historias clínicas que nos han faci-

Digitized by Google

litado los colegas que los han usado, y estudiando personalmente su acción en el tratamiento del lupus. De los datos que sobre este particular poseemos, hasta parece más fácil revelar la eficacia del suero en el hombre que en los cobayes; pues en la clínica se dan casos en que, con rapidez suma, los enfermos, con sólo recibir un par de inyecciones semanales de suero, se reponen de un modo sorprendente. Esto no obstante, por más que este remedio, hábilmente manejado, supere en ventaja á todos los otros recursos de la clásica terapéutica, no debemos forjarnos ilusiones: con el suero que hoy obtenemos dudo mucho que las curaciones que se citan sean firmes, y no vacilo en creer que, aun cuando no son raros los casos de tuberculosis pulmonar cavitaria que mejoran, ninguno de estos enfermos logrará con el suero su completa curación. Consignemos aquí que todo el secreto de los éxitos relativos que se obtienen consiste en el empleo de pequeñas dosis y en el aumento muy gradual de las mismas.

»Desde luego ha de llamar poderosamente la atención del terapeuta la diferencia notable que hay entre la gran tolerancia del organismo para los sueros antidiftérico y antitetánico y su escasa tolerancia para el suero antituberculoso. Yo he visto niños que han tolerado con indiferencia 200 c. c. de suero antidiftérico, dotado

Digitized by Google

de 100.000 unidades antitóxicas ($^1/_{30}$ de gota neutralizaba la cantidad mínima mortal de toxina para 100 gramos de conejo de Indias), y lo mismo puedo decir del suero antitetánico, que he administrado á grandes dosis sin ocasionar el menor trastorno.

»En cambio, los sueros antituberculosos en uso, todos agravan la situación del enfermo, cuando no se manejan con prudencia. Diríase que estos sueros contienen tuberculina, ya que, como esta substancia, sólo á pequeñas dosis es como ponen de manifiesto sus propiedades terapéuticas; y tanto es así, que al principio de mis estudios llegué á creer que, en efecto, su acción caquectizante era positivamente debida á la presencia de una pequeña cantidad de tuberculina de la que se inyectaba á los animales con los cultivos; mas luego me convencí de que el fenómeno obedece á otra causa, explicándose por las siguientes consideraciones:

»El tóxico que mata á los tuberculosos no es la tuberculina, ni el protoplasma venenoso del bacilo, ni las células que él necrosa: ninguno de estos agentes es causa directa del marasmo y de la consunción de los tísicos.

»El responsable directo de todo el daño es el producto que resulta de la digestión de los leucocitos necrosados, efectuada por los fermentos de origen celular que contiene la sangre.

Digitized by Google

»El protoplasma bacilar, que es tóxico *per sé*, y el protoplasma leucocitario, poseen afinidades químicas dotadas de predilección recíproca; por eso está dotado el bacilo de propiedades quimiotáxicas positivas tan enérgicas, y por eso también su acción química se desenvuelve sin producción directa de veneno difusible y sin otras consecuencias que la esclerosis y muerte del leucocito. Esta célula, al reaccionar con el veneno bacilar, se modifica de tal modo, que muere y se vuelve tóxica como el mismo bacilo, y casi tan resistente como éste para dejarse atacar por los fermentos solubles del organismo; esto no obstante, es lentamente digerida, y lo que resulta de su digestión es el verdadero veneno que caquectiza y mata. Á la mayor ó menor producción de este veneno y á la facilidad con que se elimina ó destruye, está casi por completo subordinada la evolución de este proceso infectivo.

»Muy probablemente, es éste el tóxico que, prosiguiendo la serie de sus transformaciones, acaba por convertirse en antitoxina perfecta, esto es, en una substancia que, estando por completo exenta de toda acción tóxica, posee propiedades exclusivamente curativas.

»Si de hecho se opera semejante transformación, ¿cómo se explica que habiendo en la sangre elementos de defensa, no se cure la tuber-

Digitized by Google

culosis con facilidad ni posea el suero mayor eficacia? Á nuestro juicio, la causa de esto debe de consistir en que las antitoxinas no son retenidas por el organismo ó son tal vez destruídas por alguna de sus entrañas toxífagas: si así no fuese, se acumularían en la sangre y acabarían por parar los progresos de la intoxicación tuberculosa. Así, pues, yo me inclino á creer que la serie no se detiene por completo en el término que nos es conocido y cuya presencia en el suero se revela de la manera que llevamos indicada, esto es, ejerciendo funciones tóxicas y antitóxicas: es más; quizás esta doble función dependa de que contiene mezclados los distintos términos de la serie, en cuyo caso nada tienen de particular la duplicidad de efectos y el predominio de la acción tóxica sobre la acción curativa.

»Por lo expuesto se adivina que, entre el suero de un tuberculoso en cuyo organismo se opera la digestión lenta de grandes masas de leucocitos necrosados, y el suero de un mulo ó de un asno sometidos al tratamiento expuesto, no caben diferencias fundamentales. La única diferencia que hay entre uno y otro estriba en que el del tuberculoso contiene todos los elementos de la serie, con predominio de los tóxicos, mientras que el otro, como quiera que desde el momento en que se suspende el tratamiento cesa la

Digitized by Google

producción de leucocitos necrosados y una vez completada la digestión de los que en aquel momento existen, cesa forzosamente la producción de los venenos superiores de la serie, que son los más tóxicos, este suero sólo puede contener los eslabones intermedios, á condición, se entiende, de practicar la sangría en plazo oportuno, esto es, después de dos meses de interrumpidas las inyecciones hiperinmunizantes.

»Suspendidas éstas, los venenos caquectizantes, por evolución química progresiva, oxidación, hidratación ó lo que sea, se transforman en productos menos tóxicos, y como cada elemento de esta serie es antitóxico con relación á los que le preceden, por esto el suero obtenido dos meses después de suspendidas dichas inyecciones posee propiedades terapéuticas evidentes. Nada tiene, por consiguiente, de particular que una cantidad conveniente de suero administrada á un enfermo pueda rebajar la tonalidad tóxica de aquella porción de la gama de venenos circulantes que está por encima del tóxico más potente contenido en el suero terapéutico, como tampoco tiene nada de extraño que la dosis mínima mortal de tuberculina pueda ser neutralizada por este agente antitóxico, ni que una dosis exagerada del mismo agrave la situación del paciente. En este último caso, como cada dosis de suero supone un gran empujón hacia aba-

Digitized by Google

jó dado á la serie en conjunto, si los emuntorios ó las entrañas toxífagas no pueden contrarrestar, con un exceso de trabajo, la oleada tóxica descendente, los efectos de la acumulación déjanse sentir en el acto.

»Estos ensayos de Seroterapia antituberculosa, al darnos una idea más exacta de la patogenia de esta enfermedad, nos enseñan toda la importancia que tiene para el éxito del tratamiento la oportunidad con que se administra el suero: comenzándole cuando la invasión tuberculosa es extensa, podrá indudablemente reportar alguna ventaja, pero poca; en cambio, en los comienzos de la infección, si ésta debuta por una zona poco extensa, el tratamiento seroterápico, á pesar de sus imperfecciones, dará brillantes resultados.

»Por el contrario, si el proceso infectivo comienza desde un principio, como ocurre á veces, por una extensa zona, los resultados no serán tan ostensiblemente favorables; en una palabra, más bien que de la antigüedad de la infección, depende el éxito de la extensión que la misma tenga. De todos modos, se impone al terapeuta la adopción de la tuberculina como agente revelador, siempre y cuando un síndrome obscuro y sospechoso permita suponer que se trata de un caso de tuberculosis. Salir de dudas con oportunidad puede valerle al enfermo años de vida,

Digitized by Google

tanto si se emplea el suero, como si se prefiere la administración de los remedios usuales. No se olvide, pues, que por ser de sí el proceso químico de la tuberculosis de una lentitud desesperante, cuanto más extensa sea la infección tuberculosa, no sólo los éxitos serán más inciertos, sino que serán también más lentos. Este punto no deben echarlo en olvido aquellos que, acostumbrados á ver cómo se inicia un cambio favorable en la difteria pocas horas después de inyectado el suero, esperan de la antitoxina tuberculosa igual rapidez en sus efectos.

»Se dirá, tal vez, que lo expuesto sobre el quimismo de este proceso infectivo constituye una mera especulación teórica: puede que en parte sea así; pero es innegable que los siguientes hechos prestan gran apoyo á nuestro modo de discurrir sobre este particular.

»Hemos manifestado que el agente caquectizante es el producto de la digestión de los leucocitos necrosados, operada por los enzimas del organismo; pues bien, nada más fácil que demostrarlo operando esta digestión *in vitro*. He aquí, sobre esto, un experimento que cualquiera puede repetir.

»En suero normal de caballo, recién obtenido, emulsiónese pus caseoso procedente de un ganglio tuberculizado; agítese esta emulsión con alguna frecuencia, y á las cuarenta y ocho horas

Digitized by Google

filtrese dos ó tres veces á través de papel Berzelius: el suero diáfano que pasa á través del filtro posee todas las propiedades que hemos señalado en el suero procedente de solípedos hiperinmunizados: caquectiza y mata á grandes dosis, modera la marcha de la infección tuberculosa á dosis pequeñas, y produce también la reacción Gruber-Pfeiffer con los cultivos del bacilo tuberculógeno.

»El éxito de este experimento es el mismo si antes se lava el pus con agua esterilizada con objeto de quitarle el tóxico preformado que puede llevar consigo: es, pues, evidente, que los fermentos solúbles contenidos en el suero sanguíneo normal, operando la digestión parcial de los leucocitos necrosados, adquiere propiedades tóxicas y antitóxicas.

»He aquí otro hecho que tiende á probar lo mismo. En un frasco de boca ancha, de suficiente capacidad, pónganse unos 500 c. c. de esputos bacilados, y abandónense en sitio obscuro un par de meses para que fermenten espontáneamente. Transcurrido este tiempo, mézclense con un volumen igual de glicerina y fíltrense con esmero. El filtrado determina con energía la reacción Gruber-Pfeiffer y posee las demás propiedades señaladas en el suero antituberculoso. Las toxinas resultantes de la acción de las bacterias que intervinieron en la fermentación no reve-

Digitized by Google

lan su presencia con los efectos que eran de esperar; sin duda los leucocitos muertos, que no todos estarán en igual grado atacados por la toxina tuberculógena, combínanse también con fermentos bacterianos, y de ahí el que éstos sean poco potentes para comunicarle al producto una toxicidad extraordinaria.

»En cuanto al poder aglutinante del líquido así obtenido, si se ensaya con cultivos del bacilo de la tuberculosis viejos y obtenidos conforme se indica en nuestra Nota del 6 del corriente, la reacción alcanza hasta digerir todos los bacilos viejos, y la emulsión se aclara sin formar apenas precipitado.

»De otro modo puede también obtenerse un producto parecido á los antes citados.

»Abandónese tres ó cuatro meses á espontánea fermentación, sin tener cuidado antiséptico de ningún género, un litro de suero normal de carnero ó de caballo; hágase esto en un bocal de dos litros de capacidad no esterilizado y mantenido á la temperatura del ambiente en sitio obscuro. Cuando la producción bacteriana haya sido tan abundante que los microbios sedimentados formen en el fondo del frasco un estrato equivalente al quinto de la altura total de la capa de suero, mézclese todo con un volumen igual de glicerina y fíltrese, guardando los mismos cuidados que antes se indicaron.

Digitized by Google

»El líquido filtrado contiene, casi siempre, cimasas bacterianas capaces de digerir los leucocitos contenidos en los esputos bacilados.

»Si en un tubo de ensayo se ponen 20 c. c. del filtrado y luego se le emulsiona un centímetro cúbico de esputo, como no hayan intervenido en la fermentación del suero mucedíneas ó bacterias perturbadoras, ocurre que la emulsión, antes de las veinticuatro horas, pierde su homogeneidad, se forman grandes glomérulos que flotan como nubes y se precipitan lentamente.

»Este fenómeno se parece mucho á la reacción aglutinante Gruber-Pfeiffer que produce el suero de los animales hiperinmunizados en los cultivos del bacilo de la tuberculosis, hechos de modo que cada bacteria vegete sin adherirse á las demás.

»Dejando los tubos en reposo, las masas nebulosas sedimentadas disminuyen gradualmente hasta el punto de que á los quince ó veinte días el examen óptico no revela en el sedimento la presencia de leucocitos, y, á veces, ni de bacilos. Con frecuencia una vez operada esta digestión, no ya el examen óptico, pero ni tan siquiera las inoculaciones en conejos de Indias revelan la presencia del bacilo de la tuberculosis en este suero. Si una vez terminado este trabajo digestivo, para mayor garantía de asepsia se filtra el líquido resultante, pueden obtenerse con él exac-

Digitized by Google

tamente los mismos resultados que se obtienen del suero procedente de animales hiperinmunizados, exceptuando la reacción aglutinante: esta propiedad quedó sin duda agotada con la aglutinación de los leucocitos.

»Merece consignarse el hecho de que todas estas substancias administradas á gotas por vía gástrica, producen efectos terapéuticos favorables.

»Infiérese de lo expuesto:

»1.° Que en el caso particular de la tuberculosis, y probablemente en otros muchos, la toxina no se transforma de un salto en antitoxina, sino que entre una y otra media una serie más ó menos larga de estados intermedios de cuya estabilidad química y facilidad de eliminación depende quizás el que puedan obtenerse sueros curativos más ó menos eficaces.

»2.° Que el suero para combatir la tuberculosis, tal cual hoy se obtiene, será tóxico ó antitóxico, según á qué dosis lo empleemos.

»3.° Que puede obtenerse *in vitro*, haciendo obrar los fermentos solubles contenidos en un suero normal sobre los leucocitos necrosados por el bacilo de la tuberculosis.

4.° Puede igualmente obtenerse *in vitro* mediante la acción de los fermentos bacterianos sobre los expresados leucocitos.

»El problema, como se ve, no queda resuelto

Digitized by Google

de un modo que satisfaga las exigencias del médico práctico; y como quiera que la substancia que mata deriva de los leucocitos necrosados, y no directamente del bacilo, éste, inyéctese atenuado ó como se quiera, no inmuniza contra los efectos de aquélla; y como además, según se desprende de nuestros experimentos, es dicha substancia de aquellas cuya formación queda favorecida, cuando el medio en que ha de originarse contiene preformada una cierta cantidad de la misma, y para que las dificultades lleguen al colmo, más bien que acción microbicida parece ejercer una acción favorable á la perpetuación del microbio en el organismo, por mucho que supere la eficacia del suero á la de los remedios clásicos, no representa, como queda ya indicado, más que una solución aproximada de un valor muy relativo, que nos alienta á proseguir este trabajo, dejándonos entrever nuevos derroteros que quizás conduzcan á la solución definitiva que con tanto afán perseguimos.

»Desde luego nos ha permitido formular nuevas hipótesis que hemos sometido al crisol de la experimentación con resultados que publicaremos cuando sea oportuno; así, por ejemplo, nos hemos preguntado si el suero que hoy obtenemos es capaz de completar su transformación en antitoxina pura, considerándole como toxina é hiperinmunizando con él mulos y asnos en vez

Digitized by Google

de hiperinmunizarles con cultivos ó con productos tuberculosos; ó sí podrá obtenerse una antitoxina más eficaz completando *in vitro* la transformación del suero que hoy se obtiene, mediante la acción de microorganismos cuyo quimismo resulte semejante al de las células de los organismos superiores.

»Y por si acaso la acción ambigua del suero fuese debida á la mezcla en el mismo de albúminas tóxicas y antitóxicas, cabe ensayar su separación mediante procedimientos químicos.

»Aparte de estas soluciones hipotéticas, el conocimiento de los nuevos estados del bacilo de la tuberculosis nos deja entrever otras soluciones cuyo valor positivo ó negativo aquilatarán los trabajos que estamos llevando á cabo y que, quizás muy en breve, nos den ocasión de publicar otras Notas sobre estas interesantes cuestiones.»

Indiscutible nos parecería en todo caso el mérito de los originalísimos trabajos del Dr. Ferrán, descubriendo hechos nuevos en la tan intrincada materia de etiología y patogenia de tuberculosis, estudiada con anterioridad tantas veces y por tantos sabios; pero Ferrán lo ha aquilatado ideando un nuevo método de tratamiento de la tuberculosis, en perfecta consonancia con los nuevos descubrimientos por él verificados.

Encontramos descrito este método en un pré-

Digitized by Google

cioso artículo publicado en el número 1.° de la *Revista Ibero-Americana de Ciencias Médicas* por el Dr. López Durán, profesor agregado en el Instituto de Terapéutica Operatoria.

Afirma el Dr. López Durán que tiene sometida al nuevo tratamiento una serie de enfermos que padecen tuberculosis locales de diversos tipos y que son de los primeros que reciben, en España, dicho tratamiento, advirtiendo en nota que también se ensaya éste en Francia y en Alemania; expone luego los descubrimientos del Dr. Ferrán que antes hemos mencionado y los experimentos que le han conducido á estos descubrimientos, así como la confirmación de lo que los estudios de laboratorio habían revelado á este autor acerca de que el bacilo de Koch puede tener vida artificial saprofítica, confirmación obtenida por otro nuevo descubrimiento del mismo Ferrán, que describe así:

«Hasta aquí la demostración ha consistido en revelar las aptitudes saprofíticas del bacilo de Koch por medio de artificios de laboratorio; pero era necesario comprobar si en la naturaleza se presenta espontáneamente dicho bacilo como saprofito, y esto también lo ha conseguido el Doctor Ferrán.

»Después de innumerables trabajos emprendidos con este objeto, y cuyos resultados fueron casi nulos en un principio, un hecho casual

Digitized by Google

vino en su auxilio, facilitándole los medios para llegar al fin propuesto. El hecho accidentalmente observado fué: el modo cómo los pulmones de vaca tuberculosa fermentan, aunque rara vez y en determinadas condiciones, desprendiendo un fuerte olor á esperma; fenómeno que hubiera pasado desapercibido, á no dar la coincidencia de otros hechos de observación. Los esputos de ciertos tuberculosos y los sembrados en suero abandonado en vasos descubiertos á la temperatura ordinaria dan un olor á esperma más ó menos enmascarado.

»Esta coincidencia aumentó en el Dr. Ferrán el deseo de aislar el agente de la fermentación espermática; y aprovechando el primer caso en que se presentó el fenómeno con toda su pureza, aisló del pulmón de una vaca un bastoncillo corto, extraordinariamente fino, dotado de movimientos, semejante morfológicamente á otros microbios que había entrevisto en los cultivos impuros hechos en suero con tejido tuberculoso ó esputos bacilados.

»Estos bastoncillos forman á las cuarenta y ocho horas de sembrados en agar y á la temperatura de 26 á 28°, abundantes colonias que, cuando son jóvenes, tienen el aspecto de lente biconvexa; los elementos que la forman son bacterias muy finas, de longitud uniforme, aunque algunas son extremadamente largas y del mis-

Digitized by Google

mo grosor. Cultivadas en caldo, su longitud es muy variable y su grosor aumenta. La forma de esta bacteria, cuando se aisla del pulmón de la vaca en fermentación espontánea, es todavía más fina y más corta; parece, más que bacteria, un coco; no liquida la gelatina y se acomoda de un modo igual á la vida aerobia ó anaerobia.

»Cultivada en suero líquido de caballo, vegeta al principio con dificultad, pero acaba por multiplicarse, formando un micoderma en la superficie, al mismo tiempo que se desarrolla abundantemente en la profundidad. La forma que tiene en este medio es la de bastones libres, algunas veces adosados paralelamente, como aparecen los bacilos de Koch en las preparaciones de esputo; forma también glomérulos constituídos por largos filamentos tabicados y entrelazados (estrepto-bacteria); posee movimientos y da esporos endógenos muy refringentes cuando el medio reune condiciones favorables.

»Se tiñen bien por los colores básicos de anilinas, pero se decoloran por los ácidos diluídos; se desarrollan con facilidad en los medios ordinarios de cultivo, prolongando su vida por mucho tiempo en caldo simple, pues el Dr. Ferrán conserva cultivos vivos de más de cinco años sin haber perdido su fecundidad.

»De todos sus caracteres, el más singular, el más permanente y el que permite distinguir

Digitized by Google

mejor este bacilo de todos los demás microbios hasta hoy conocidos, es la propiedad que tiene de producir espermina cuando se le cultiva en suero líquido y en amplias condiciones aerobias; los cultivos hechos de esta manera desarrollan en menos de cuarenta y ocho horas un fuerte olor á esperma cuando el bacilo se ha adaptado bien á este medio. Los primeros cultivos hechos en caldo simple también producen espermina, pero más tarde. Si se continúan los cultivos en serie en este medio, acaba por desaparecer esta propiedad para aparecer rápidamente al ser cultivado el bacilo en suero líquido.

»El mejor suero que revela esta propiedad del bacilo, es el que se obtiene directamente aséptico; en el esterilizado también se produce, pero desaparece en pocos días, mientras que en el aséptico persiste. En virtud de esta propiedad, y otra que manifestaré más adelante, este bacilo es llamado por el Dr. Ferrán *bacilo tuberculógeno espermígeno.*

»Cultivado en caldo de estómago de perro, vegeta con energía, formando un micoderma espeso, bajo el cual se acumulan burbujas de gas fétido, producidas por los gérmenes que viven en el fondo con una vida relativamente anaerobia. Estos cultivos no dan olor á esperma : exhalan una fetidez insoportable, semejante á la de la cola podrida.

Digitized by Google

»Vertiendo en una cápsula los cultivos hechos en este medio, se escapa el gas fétido, y queda un perfume más ó menos análogo al olor de los cultivos del bacilo de Koch en caldo gluco-glicerinado: estos cultivos dan, de un modo muy acentuado, la reacción del indol.

»Los cultivos en caldo ó en suero, si no tienen glucosa ó glicerina, son muy alcalinos; por el contrario, son ácidos cuando el medio contiene dichas substancias, y entonces su desarrollo es penoso, no tardando en apagarse su vitalidad.

»Los sueros, mal llamados antituberculosos, procedentes de mulos, caballos ó asnos hiperinmunizados, ya con productos tóxicos derivados de los cultivos del bacilo de Koch en medios gluco-glicerinados, ya con pus caseoso, ya con esputos convenientemente preparados, ya con un tejido tuberculoso cualquiera, aglutinan enérgicamente este microbio, lo precipitan y lo digieren en parte ó en totalidad. Si el suero proviene de un animal fuertemente hiperinmunizado, una gota basta para aglutinar y precipitar todos los bacilos contenidos en 5 c. c. de un cultivo hecho en caldo simple.

»Para obtener el bacilo espermígeno es necesario aislarlo de los esputos, ó, lo que es más fácil, del pulmón tuberculoso de una vaca, que haya entrado en fermentación espontánea. En el pulmón de carnero sano ha observado el Doc-

Digitized by Google

tor Ferrán la fermentación espermática, hecho que revela la ubicuidad de este microbio en la naturaleza.

»La propiedad que tiene este bacilo de producir espermina ha permitido al Dr. Ferrán identificarlo con el bacilo de Koch; este último, convertido en saprofito, gracias á su adaptación en caldos débiles desprovistos de glucosa, glicerina y peptona, llegó á ser espermígeno en el caso siguiente:

»Una parte de cultivo hecho en suero líquido fué mezclada con un volumen igual de jarabe esterilizado compuesto de 10 partes de glucosa del comercio y 20 de agua; de esta mezcla se inyectó á un cobaya bajo la piel del abdomen 2 $^1/_2$ centímetros cúbicos; el animal adelgazó mucho y murió á los 16 días. Una partícula de pus caseoso del absceso fué sembrado en caldo de estómago de perro; y al ver que estos cultivos despedían exactamente el mismo olor que los cultivos de bacilo espermígeno en el mismo medio, se le ocurrió al Dr. Ferrán la idea de sembrar en suero líquido una gota de este cultivo con el objeto de ver si se desarrollaba espermina; y, en efecto, así sucedió.

»La virulencia del bacilo espermígeno es variable. Los primeros cultivos hechos en caldos sin glicerina ni glucosa, inmediatamente después de haber aislado la semilla de los tejidos tuber-

Digitized by Google

culosos que son asiento de fermentación espermática, producen efectos que no pueden obtenerse con los cultivos más avanzados de la serie; uno ó dos centímetros cúbicos de los primeros en caldo, inyectados bajo la piel, producen un edema pasajero que deja tras sí un leve y poco persistente empaste. Si se repite esta inyección dos ó tres veces con intervalos de cuatro ó cinco días, se ve aparecer en la zona ocupada por el edema y á su alrededor, una erupción de pequeños forúnculos análogos á los que se presentan alrededor de los tejidos atacados de lupus. Esta erupción cura más ó menos rápidamente, pero va acompañada con frecuencia de un infarto ganglional que acaba por tuberculización generalizada.

»Si se toma pus de uno de esos pequeños granos cutáneos, ó del ganglio linfático tuberculoso, y se inocula bajo la piel del abdomen de otro cobaya, se provoca un proceso tuberculoso de marcha más ó menos rápida, pero idéntico en todo al proceso tuberculoso obtenido por inoculación de esputos bacilados ó por el bacilo de Koch.

»La tuberculosis de los ganglios inguinales se generaliza al bazo, al hígado y al pulmón, con todos los caracteres típicos de la tuberculosis experimental, clásica; pero con la particularidad de que el bacilo espermígeno aparece, en los tejidos tuberculosos, convertido en bacilo tubercu-

Digitized by Google

lógeno de Koch, sin que le falte ni uno de sus caracteres.

»Esta virulencia tuberculógena especial disminuye prontamente en los cultivos seriados en medios artificiales. Ante estos hechos, era necesario buscar de un modo satisfactorio la contraprueba, y el Dr. Ferrán ensayó cultivar el bacilo espermígeno en suero y otros medios, sin conseguir resultado alguno. Parece depender la transformación de dicho bacilo tuberculógeno, de un cierto grado de acción necrósica sobre los leucocitos; tanto, que si él puede formar pus con facilidad, su transformación en bacilo de Koch se verifica; pero si no tiene más que la propiedad de producir edema, su transformación en bacilo clásico no se opera, por lo menos hoy día.

»Cultivado en suero de caballo, á la temperatura ambiente, da cultivos muy virulentos, pero poco piógenos, que á la dosis de uno á tres centímetros cúbicos provocan un extenso edema seguido de escara necrósica de la piél, la cual deja al desprenderse úlceras que curan espontáneamente. Los efectos de estas inyecciones en el peritoneo son rápidamente mortales: bastan algunas veces dos ó tres horas para producir la muerte, y en este caso la autopsia no revela más que una ligera hiperhemia meníngea. Los cultivos menos tóxicos matan en el espacio de doce á veinticuatro horas, con peritonitis acompañada de derra-

Digitized by Google

me seroso, ó de una serosidad sanguinolenta más ó menos abundante. En los casos en que el animal no muere, tampoco se hace tuberculoso á consecuencia de estas inyecciones.

»Esta especie de virulencia es muy persistente en los cultivos seriados en suero líquido de caballo; estos cultivos, privados de microbios por filtración, conservan dicha virulencia casi por completo, lo cual indica que es debida á una toxina libre.

»En los mulos, asnos y caballos produce extenso edema, fiebre y abatimiento general. Cultivado cuatro veces en serie doble, es decir, del suero al cobaya y del cobaya al suero, ni se exaltó en su virulencia ni se volvió tuberculógeno.

»Igual resultado negativo dan las inyecciones hipodérmicas de una mezcla de cultivo y jarabe gluco-glicerinado á partes iguales.

»Por la serie de experimentos y descubrimientos enumerados ha llegado á establecer el Dr. Ferrán algunas conclusiones, siendo dos de ellas las que utilizo como título de este capítulo. En resumen, tanto el bacilo espermígeno, como el que por artificio de laboratorio ha convertido el Dr. Ferrán en saprofito, tomando como punto de partida el bacilo de Kock, pueden identificarse con este último y constituyen, por tanto, fases distintas de un mismo microbio.

»Es decir, el bacilo de Koch posee una varia-

Digitized by Google

bilidad química tan extraordinaria, que autoriza á considerar á los microbios como moléculas de un radical químico más ó menos complejo que, en virtud de acciones recíprocas con el medio, son capaces de modificar su arquitectura atómica por medio de adiciones ó sustracciones de otros radicales menos complicados; ó por medio de sustituciones ó transposiciones simétricas ó disimétricas que, alterando su quimismo, dan origen á diversas especies microbianas, cuyo parentesco se adivina, pero sin que por hoy nos sea posible dar á cada una la fórmula química que le corresponda y que serviría para indicar su parentesco.

»Fundándonos en esta consideración, derivada de los estudios anteriores, diremos, con el Dr. Ferrán, que una gran parte de los bacilos llamados pseudo-tuberculógenos son otros tantos términos de una serie, en cuya cabeza figura el bacilo de Koch ó tal vez el bacilo Timotheus de Moeller, serie á la que da el nombre de tuberculógena.»

Consigna luego las afinidades entre los bacilos de Koch saprofítico, espermígeno, coli y de Eberth, transcribe parte de la Nota de Ferrán referente á la patogenia del proceso tuberculoso de que antes hemos dado cuenta, y expone luego el nuevo método terapéutico en los siguientes términos:

Digitized by Google

«LOS SUEROS ANTITUBERCULOSOS QUE HOY CONOCEMOS NO RESUELVEN EL PROBLEMA DE LA CURACIÓN DE LA TUBERCULOSIS

»Para apreciar el valor de los sueros antituberculosos, el Dr. Ferrán ha hecho una serie de experimentos, cuyos resultados son los siguientes:

»El suero de mulos, caballos y asnos hiperinmunizados, unos, inyectándoles cultivos filtrados de tuberculosis humanas ó tuberculina; otros, inyectándoles pus tuberculoso puro y esterilizado, ó esputos bacilados asépticos y preparados en ciertas condiciones, posee una gran cantidad de toxina de origen leucocitario, y una cantidad insignificante de antitoxina: este suero es difícil de manejar por el clínico, en atención á que, por poco que rebase la dosis, se expone á agravar la situación del enfermo.

»Si estos sueros se inyectan á otros mulos, se obtiene en ellos un suero totalmente desprovisto de propiedades inmunizantes y curativas.

»Experimentalmente, todos los sueros obtenidos de esta manera, lejos de inmunizar y de curar, predisponen á los sujetos y aceleran el curso de la tuberculosis: los cobayas, tratados con el objeto de inmunizarlos, se tuberculizan más pronto que los testigos tuberculosos no tratados. Solamente administrando dosis muy pequeñas se obtiene algún resultado favorable, pero jamás resultados totalmente satisfactorios

Digitized by Google

y en gran número; por cada experiencia feliz, veinte no dan éxito alguno. Sin embargo, en clínica, especialmente en casos poco avanzados, se obtienen resultados tan brillantes, que hacen la ilusión de curaciones reales y positivas.

»Fácilmente podemos darnos cuenta del por qué de estos éxitos relativos con la consideración que sigue. Mientras que es pequeña la cantidad de toxina resultante de la digestión de células necrosadas, y en tanto que la destrucción de este veneno operada por la energía química del enfermo compensa su producción y evita su acumulo, la salud queda en equilibrio; pero si por un motivo cualquiera, las vísceras toxífagas y los emunctorios no pueden destruir y eliminar todo el veneno que se forma, comienza entonces en realidad la enfermedad: en este momento, el organismo, que soportaba indiferente cantidades algunas veces enormes de tubérculos, reacciona y acaba por sucumbir.

»Pues bien: si en el principio de esta situación se administran pequeñas cantidades de antitoxina por medio de sueros antituberculosos, bastan para restablecer el equilibrio, á pesar de que estos sueros contienen cantidades relativamente grandes de veneno mezclado á la antitoxina. En el caso contrario, es decir, si la destrucción ó la eliminación del veneno que circula es lenta, ó si su producción es exagerada hasta el punto de

Digitized by Google

que los efectos de la antitoxina no pueden llegar á la compensación apetecida, entonces los efectos del veneno que inyectamos en el organismo con los sueros se añaden á los que produce el veneno ya circulante, y la situación del enfermo no puede menos de agravarse. En una palabra: el suero de un animal hiperinmunizado con las toxinas del bacilo de Koch, que son fuertemente necrosantes, es, bajo el punto de vista de su toxicidad, igual con corta diferencia al suero de una persona enferma de tuberculosis en grado avanzado; y, por tanto, no debemos perder de vista que estos sueros, en vez de aliviar empeoran, si no se tiene el cuidado de administrarlos á dósis muy pequeñas.

»ACCIÓN DE LAS TOXINAS DEL BACILO DE KOCH SAPROFÍTICO Y CULTIVADO EN SUERO LÍQUIDO

»Las toxinas libres que produce el bacilo de Koch convertido en saprofito y cultivado en suero líquido, evitan la tuberculización y funden rápidamente los tubérculos existentes; pero como el producto resultante de la digestión de los tubérculos es tóxico y caquectizante, los cobayas tratados mueren caquécticos, pero no tuberculosos.

»ACCIÓN INMUNIZADORA Y CURATIVA DE LAS TOXINAS DEL BACILO ESPERMÍGENO

»Los conejos de Indias que han recibido 20 centímetros cúbicos de suero filtrado, que haya

Digitized by Google

servido de cultivo del bacilo espermígeno, pero conteniendo mucha espermina y distribuída dicha cantidad en inyecciones de 2 c. c., hechas cada cinco días, se muestran, con corta diferencia, tan sensibles como los cobayas testigos á la inyección en el peritoneo de una dosis mínima mortal de cultivo de espermígeno. Las inyecciones intraperitoneales repetidas no inmunizan contra los efectos de una dosis mortal para los testigos. La inyección de prueba se ha hecho, en estas experiencias, diez días después de haber dado la última inyección inmunizadora.

»Los conejos de Indias que han recibido en total 20 c. c. de cultivo en suero líquido, filtrado y distribuída esta cantidad en inyecciones de 2 centímetros cada una, dadas á intervalos de cinco días, se tuberculizan con un retraso de cuatro á cinco días, cuando se les inocula con esputos bacilados en la línea media del abdomen. En los cobayas testigos sobrevienen infartos tuberculosos de los ganglios linfáticos inguinales, entre el décimo y décimocuarto día; en los que están inmunizados, entre el décimoquinto y vigésimo día. En estos animales el chancro que se forma sobre el punto de inoculación aparece también con retraso y se cura más pronto; los ganglios tuberculizados, lejos de continuar creciendo, disminuyen lentamente de volumen, y acaban por ser tan imperceptibles como los de

Digitized by Google

los cobayas normales y, en fin, por curar radicalmente. En los testigos, la tuberculosis sigue su curso ordinario y los mata entre el segundo y sexto mes.

»Cuando, en los inmunizados, los ganglios no se han fundido por completo en tres meses, es que la inmunidad ha desaparecido total ó parcialmente; en estos casos, los ganglios vuelven á hincharse y el proceso tuberculoso se generaliza, siguiendo un curso más ó menos lento.

»Estos hechos se suceden con tal constancia y ofrecen una tal regularidad, que el espíritu más escéptico no puede conservar la menor duda sobre la eficacia preventiva y curativa de las toxinas del bacilo tuberculoso en este nuevo estado. Se produce, sin embargo, un fenómeno muy singular: para que la acción profiláctica de este bacilo se produzca, parece necesario que se forme de antemano una cierta cantidad de pus tuberculoso, es decir, que se haya operado la necrosis de un cierto número de leucocitos. Así, al menos, lo indica el hecho de que las inyecciones preventivas no evitan la formación de chancro y de adenitis; y que solamente después de estas manifestaciones locales tuberculosas, es cuando la acción profiláctica y curativa empieza á mostrarse.

»Cuando la fusión de los ganglios tuberculosos ha comenzado á establecerse en los cobayas

Digitized by Google

tratados con un objeto profiláctico, basta hacerles algunas inyecciones subcutáneas de medio á dos centímetros cúbicos de estas toxinas, para que la curación llegue á su último límite.

»Si se empieza el tratamiento veinte días después de la inoculación del virus, es decir, cuando la adenitis inguinal es muy manifiesta, los cobayas curan con inyecciones de medio á dos centímetros cúbicos de toxina, practicadas con intervalos de diez á veinte días.

»Pero si en vez de emplear estas toxinas utilizamos las que resultan del cultivo del bacilo espermígeno hecho en condiciones poco favorables para la producción de espermina, sus efectos diferirán apenas de los que produce la toxina del bacilo de Koch, vuelto saprofítico y cultivado en suero líquido. Fundirá los tubérculos, pero caquectiza á los animales.

»De donde resulta que sólo las toxinas libres que produce el bacilo espermígeno cultivado en suero líquido con vida muy aerobia inmunizan y curan, produciendo apenas efectos caquécticos. Estos efectos inmunizadores y curativos son tanto más rápidos é intensos, cuanto más grande es la cantidad de espermina producida por el microbio y cuanto mayor sea su virulencia : los cultivos que han sido largamente seriados no producen estos efectos.

»La explicación de estas diferencias puede en-

Digitized by Google

contrarse en la exposición que Poehl hace respecto á los efectos y propiedades de la espermina. Según Poehl, la espermina, sin ser por sí un oxidante, determina por su contacto una aceleración de las oxidaciones minerales y orgánicas. Si se ponen en un vaso algunas gotas de cloruro de oro muy diluído y magnesia en polvo, se desprenderá solamente una pequeña cantidad de hidrógeno, mientras se forma una pequeña cantidad de cloruro de magnesio; pero si se añade una partícula de espermina, el hidrógeno se desprende en gran cantidad, y una abundante espuma de hidrato de magnesia llena el vaso, desarrollándose al mismo tiempo el olor de esperma humano. El clorhidrato de espermina diluído al milésimo y al diezmilésimo, produce el mismo efecto; y si se filtra la solución para separar la magnesia formada, se reproduce el mismo fenómeno. Esta acción de la espermina favoreciendo la oxidación del magnesio es sólo debida á acción de contacto. La sangre, muy diluída, aun cuando esté en parte putrefacta, adicionada de un poco de clorhidrato de espermina se enrojece; oxida rápidamente al aire la tintura de guayaco, volviéndose azul por su contacto como cuando está en presencia del agua oxigenada. Se sabe que muchas substancias, el cloroformo, el óxido de carbono, el protóxido de ázoe, las materias extractivas de la bilis, de la orina, etc., dismi-

Digitized by Google

nuyen el poder oxidante de la sangre. Si se añade á la sangre colocada bajo la influencia de estas substancias una pequeña cantidad de espermina, se le restituye, según Poehl, la propiedad de transportar oxígeno á los tejidos. Esta aptitud de la espermina recuerda los fenómenos llamados catalíticos, y todavía mejor las oxidaciones provocadas por los fermentos oxidantes de Jacquet y de G. Bertrand, tanto más cuanto que la acción de la espermina, en estas experiencias, parece independiente de la cantidad empleada. La espermina excita, según Poehl, las oxidaciones orgánicas, aumenta la proporción de ázoe completamente oxidado, disminuye las cantidades de leucomainas que pasan á la orina, y obra como un agente tónico y nervino. Las inyecciones subcutáneas de espermina dan una sensación de fuerza y bienestar general. Tarchanoff confirma estas conclusiones de Poehl; Welgaminoff ha observado el efecto tónico de la espermina, empleada preventivamente en una serie de operaciones quirúrgicas graves. Los efectos más notables de esta base han sido observados en las enfermedades nerviosas complicadas de anemia (neurastenia), en la hemiplegia, la tabes dorsal, etc. La espermina es, por tanto, según Poehl, un tónico de los más eficaces de la célula animal y un excitante de la nutrición. Inyectada bajo la piel á la dosis cotidiana de 5

Digitized by Google

á 15 centigramos durante algunos días, tiene una acción que persiste y se sostiene quince días después. Si esta doctrina es cierta, la interpretación de los efectos de las toxinas del bacilo espermígeno parece ser la siguiente:

»La toxina que deja en el suero el bacilo de la tuberculosis, hecho artificialmente saprofítico, se transforma en una antitoxina que funde los tubérculos y que curaría á los enfermos si de esta fusión no resultaran productos caquécticos que matan.

»Las toxinas que deja en el suero de cultivo el bacilo espermígeno poseen una eficacia curativa más grande, porque la espermina que las acompaña favorece la destrucción de este veneno por un procedimiento aún desconocido.

»Al ensayar este nuevo remedio en la clínica humana, es preciso saber y recordar que no es como uno de esos sueros antitóxicos que pueden emplearse sin daño; al contrario, está formado de una toxina que, sin ser tan activa como las tuberculinas, debe, como éstas, ser administrada con cuidado y vigilar sus efectos. El bacilo espermígeno, que sirve para obtener esta toxina, no posee los ácidos grasos que Koch ha tratado de eliminar, por procedimientos mecánicos, al preparar con su bacilo su nueva tuberculina. La toxina de Ferrán no tiene, por consecuencia, la acción necrosante atribuída á estos ácidos; sin

Digitized by Google

embargo, conviene no traspasar cierto límite en su dosis, porque la fusión rápida de las masas tuberculosas producida por ella aumenta la toxihemia, y los enfermos, en vez de mejorar, se agravan. El tratamiento se empieza inyectando subcutáneamente cada dos días una gota de toxina diluída en un centímetro cúbico de agua esterilizada y fenicada á 0,50 gramos por 100. A cada cuarta inyección se aumenta una ó más gotas, hasta llegar gradualmente á la dosis de uno ó dos centímetros cúbicos. Llegando á un centímetro cúbico, se reduce el número de inyecciones á una ó dos por semana.

»Esto no constituye una regla invariable. Cuando el proceso tuberculoso es poco extenso y el estado del enfermo muy satisfactorio, puede comenzarse por inyectar dosis más elevadas, de 2 á 4 gotas, y aumentarse con más rapidez.

»Esta toxina la mezcla el Dr. Ferrán con partes iguales de glicerina, con el objeto de que se conserve mejor: conviene, pues, diluirla en agua cuando se utilice en inyecciones, para evitar dolores: sus efectos locales son nulos.

»En ningún caso debe producir fiebre, y si el enfermo la tiene no debe aumentar; es, por consecuencia, útil tomar la curva térmica del enfermo antes de someterlo á este tratamiento. El más ligero aumento de temperatura será indicio de que se ha sobrepasado la dosis. Los efectos

Digitized by Google

de una dosis excesiva se traducen por fiebre, tos, disnea, y algunas veces por ataques hemoptoicos. En la tuberculosis cavitaria bastan dosis de uno á dos centímetros cúbicos para producir estos efectos.

»La acción terapéutica se traduce por la disminución lenta y gradual de los síntomas: el enfermo acusa una sensación de bienestar y de vigor, el apetito aumenta, la expectoración y los sudores disminuyen, aumenta el peso, los síntomas estetoscópicos y pleximétricos se modifican ventajosamente en el mismo sentido.

»En los períodos avanzados de la tuberculosis, este tratamiento es completamente ineficaz.»

Como médicos y como españoles felicitamos al Dr. Ferrán por sus trabajos, y en el mismo doble concepto nos congratularemos de que sus esfuerzos sean coronados por el éxito terapéutico á que le hacen acreedor su talento y su laboriosidad.

Resulta indudable, en todo caso, que se avanza en la tarea, que aumentan de día en día las probabilidades de obtener el triunfo, que todo es cuestión de patogenia, de experimentación, de trabajo y de paciencia, que el camino emprendido conduce al término del viaje, y que, aunque largo, pedregoso, obstruído por casi insondables lagunas é interrumpido por erizadas montañas,

Digitized by Google

no hay otro medio que seguirlo si se desea llegar á la anhelada tierra de promisión.

Está también fuera de duda que lo siguen y lo seguirán los que se encuentran con aptitud y fuerzas para ello. ¡Quién pudiera evitar que tengan que contárselo, acompañándolos en la travesía!

No sería justo que terminásemos este artículo sin hacer constar los trabajos realizados en Madrid por el Dr. Llorente para difundir entre la clase médica los frutos de la investigación española y extranjera en materia de etiología, patogenia, diagnóstico y terapéutica de la tuberculosis.

Todos recordamos sus conferencias dadas en el año 1897 en el Colegio de Médicos y en el Instituto Microbiológico, que nos pusieron al corriente, con toda oportunidad, de muchos hechos no relatados aún en libros ni en periódicos, y que él había podido conocer y observar en sus viajes al extranjero y utilizando las relaciones que le unen con muchos sabios de otros países.

Los médicos le debemos gratitud por estos trabajos, como se la debe el pueblo de Madrid por haber fundado, á costa de grandes sacrificios, el Instituto Microbiológico, de cuyos beneficios disfrutan todas las clases sociales.

Digitized by Google

CAPÍTULO VIII

ESTUDIOS Y TRABAJOS DE SEROTERAPIA EN DIVERSAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS CON ÉXITO VARIABLE

Seroterapia antidisentérica y de la colibacilosis.—En las fiebres eruptivas.—Antisifilítica.—Antirreumática.—Antiestafilocócica.—En el tifus recurrente.—En el tifus exantemático.—En la fiebre tifoidea.—En la hidrofobia.—En la neumococcia.—En la pústula maligna.—Anticolérica.—En la fiebre amarilla.

Hemos terminado la descripción de las aplicaciones de la Seroterapia inmunizadora que han entrado ya en la práctica corriente de la Medicina, constituyendo otros tantos recursos de terapéutica patogénica, aplicables á las enfermedades en que su indicación es clara y precisa; pero ocupándose este libro de Seroterapia, no podemos menos de dar cuenta, aunque haya de ser brevemente, de otros muchos trabajos de investigación no definitivos aún, ó que al menos no han hecho sus pruebas clínicas, encontrándose todavía algunos en el período de los estudios experimentales, pero que dan idea de la convicción profunda de los investigadores de que la tera-

Digitized by Google

péutica debe seguir esta tan moderna como práctica orientación. Revelan además estos trabajos los grandes adelantos realizados en la investigación de la etiología y la patogenia de muchas enfermedades, en las que, si no se ha logrado aún una terapéutica matemática como la de la difteria pura ó la de las mordeduras de reptiles venenosos, se está en camino de obtenerla, no siendo la realización de este ansiado ideal más que cuestión de tiempo, de estudio y de paciencia.

Trabájase actualmente en la investigación de la terapéutica de casi todas las enfermedades infecciosas; se halla muy avanzado el descubrimiento y la aplicación de la de algunas de ellas; presenta mayores obstáculos el de la de otras; son nulos los resultados obtenidos hasta ahora en la investigación de la de algunas; pero constantemente se observa que cuanto más perfecto, detallado y evidentemente demostrado y demostrable es el conocimiento adquirido de la etiología y de la patogenia de una infección y el de las complicaciones, asociaciones ó variedades que pueden ocurrir en la misma, en una palabra, de las causas que producen la infección y del modo de conducirse para producirla en las variadas formas que ésta puede adoptar, tanto más adelanta y con más seguro paso la investigación de su terapéutica patogénica.

Por eso es mucho más lento y más penoso el

Digitized by Google

descubrimiento de ésta en las infecciones que, además de ser septicémicas y toxémicas, presentan en su patogenia multitud de hechos no bien explicados aún y de los que los investigadores pretenden ardientemente darse cuenta, partiendo de su punto de vista cada uno y buscando, con arreglo á él, el procedimiento más adecuado para la obtención del remedio. El día en que uno ó varios de los investigadores logren poner en claro la etiología y la patogenia de cualquiera de ellas, y demostrarlas plenamente, será el día en que se haya logrado también el descubrimiento de la terapéutica patogénica de aquella infección, por idéntico camino al recorrido en las que ya se ha logrado descubrirla.

Referiremos, pues, los trabajos que se han practicado y que actualmente se practican, con arreglo á los datos que hemos podido entresacar de multitud de documentos.

Seroterapia antidisentérica y de la colibacilosis.—Empezamos esta parte de nuestro trabajo por la aplicación de la Seroterapia á la disentería, á pesar de ser la más moderna de las aplicaciones del método, por la doble circunstancia de haber sido en España donde se ha ensayado y de haber sido un médico español el que tuvo la afortunada idea de aplicar el suero anticoli de Lesay al tratamiento de la disentería.

Dedícase desde hace tiempo Lesay en el Ins-

Digitized by Google

tituto Pasteur, de París, al estudio del coli-bacilo y á la inmunización de animales contra este germen, y empleaba el suero de los animales inmunizados para combatir la diarrea verde de los niños y el cólera infantil, en los momentos en que empezó la repatriación de las tropas españolas, consecutiva á las desastrosas campañas de Cuba y Filipinas.

El Dr. Llorente, que en uno de sus frecuentes viajes á París había presenciado los interesantes trabajos clínicos de Lesay en el Hospital Trousseau y había asistido, en el Instituto Pasteur, á los estudios de laboratorio relacionados con este asunto, propuso á Lesay, en el curso de sus conversaciones, el empleo de dicho suero anticoli contra la disentería de los países cálidos.

Aceptada la idea por Lesay, proporcionó á nuestro compatriota buen número de frascos que éste trajo á Madrid y que fueron empleados por el Dr. Sáez, en el tratamiento de los disentéricos repatriados acogidos en el Hospital del Buen Suceso que sostiene S. M. la Reina, con arreglo á las indicaciones de Llorente.

El resultado superó realmente á cuanto podía esperarse, y en vista de ello se inmunizaron en el Instituto Microbiológico dos caballos que Su Majestad regaló con ese objeto.

Con el suero de dichos caballos se han practicado multitud de inyecciones en varios hospita-

Digitized by Google

les militares de los destinados á albergar á los infelices repatriados disentéricos y aniquilados por los trabajos de las campañas y las inclemencias de aquellos climas.

El éxito ha sido grande en todos los citados benéficos establecimientos. Disminuye el número de deposiciones y se hacen éstas más concretas, en cuanto se empieza el tratamiento, mejora rápidamente el estado general, reaparece el apetito, se recobran las fuerzas y, á los pocos días, entra el enfermo en franca convalecencia.

Opinamos que deben hacerse aplicaciones en grande escala de este suero en los países en que la disentería reina epidémicamente, y abrigamos la confianza de que la terapéutica patogénica de la disentería será una nueva y definitiva conquista de la Seroterapia.

Sabido es que el *bacterium coli* es el agente productor de varias enfermedades, y se sospecha fundadamente que complica con harta frecuencia otras y que su asociación con otros gérmenes es la causa eficiente de algunas que no son, en realidad, otra cosa que infecciones asociadas.

Cesaris, Demel y Orlandi publicaron en 1893 en la *Gaceta de Turín* un estudio del que resulta que, con los productos del colibacilo, se puede inmunizar á los animales contra la acción de éste, y que el suero de los animales así inmunizados tiene poder terapéutico contra las infecciones

Digitized by Google

originadas por dicho germen, cuyos hechos fueron comprobados también por Salvati y Gaetano en 1895.

Lesay ha continuado y continúa estos estudios, y últimamente Albarrán y Mosny han aplicado el suero anticoli á la prevención y al tratamiento de la infección urinaria, debida casi siempre al coli-bacilo, según lo han demostrado el mismo Albarrán y Hallé.

Practican Albarrán y Mosny la inmunización de los animales, inyectándolos alternativamente culturas filtradas y culturas virulentas del bacilo, y demuestran que el suero de los animales, así inmunizados, goza de propiedades preventivas y curativas contra la infección. La actividad de este suero es tal, que una vigésima parte de centímetro cúbico, inyectada veinticuatro horas antes de la inoculación de la dosis mortal de cultura virulenta, evita la muerte del animal. Un conejo vacunado con una cuarta parte de centímetro cúbico de este suero resiste la inoculación, veinticuatro horas después, de una dosis mortal para 20 conejos de sus mismas condiciones. La mezcla de dos gotas de este suero con la dosis mortal de cultura basta para evitar que el animal sucumba.

Goza también este suero de propiedades curativas, puesto que si se inocula á un conejo una dosis de cultura doble de la mortal, en veinti-

Digitized by Google

cuatro horas, para otro conejo que sirve de testigo, y, á las dos horas de habérsela inoculado, se le inyectan 2 c. c. de suero, se evita la muerte del animal.

La preservación y curación experimental de la colibacilosis experimental resulta, por tanto, evidentemente comprobada, pero no creemos que los resultados en la clínica sean desde luego tan seguros y tan claros, por oponerse á ello las distintas condiciones en que se verifica la infección clínica comparada con la infección experimental, de lo que son buena prueba las tan varias manifestaciones clínicas de la colibacilosis.

Nuestras últimas noticias acerca de las aplicaciones de este suero de Albarrán y Mosny á casos clínicos de infección urinosa son, sin embargo, muy favorables, y los estudios continúan, siendo de esperar que el éxito corone los esfuerzos de estos infatigables trabajadores, aunque para ello hayan de tener que luchar con grandes dificultades.

Absolutamente innecesario nos parece enumerar las grandes ventajas prácticas que produciría la confirmación clínica de la terapéutica patogénica experimental de la colibacilosis; se comprenden perfectamente con reflexionar acerca de la gravedad de las infecciones urinosas, del cólera infantil y de otras enfermedades cuyo agente productor es el coli-bacilo.

Digitized by Google

Seroterapia de las fiebres eruptivas.—Weisbecker ha tratado casos de bronco-neumonía grave morbillosa, en niños pequeños, con inyecciones de suero procedente de individuos convalecientes del sarampión, obteniendo excelente éxito.

Roger curó á un hombre, atacado de escarlatina sumamente grave, inyectándole sangre completa de otro individuo convaleciente de escarlatina, y Kelaïtidés trata la escarlatina valiéndose de un suero antiescarlatinoso que prepara inyectando á terneras sangre de enfermos de escarlatina é inoculando á otras las escamas epidérmicas de escarlatinosos. 20 ó 30 c. c. de este suero producen, según él, el descenso de temperatura, excitan la diuresis y pueden suspender la evolución de la enfermedad.

Los estudios de Béclère, Chambon y Menard, practicados con el fin de obtener la inmunidad contra la vacuna, han demostrado que el suero de ternera vacunada, inyectado bajo la piel de un animal de la misma especie, á la dosis de una centésima parte de su peso, inmediatamente antes de vacunarla por medio de numerosas inoculaciones hipodérmicas de un virus probado, confiere á este animal una inmunidad bastante para que queden estériles la mayor parte de las inoculaciones, para dar á los raros elementos eruptivos que se presentan un aspecto rudimen-

Digitized by Google

tario y para hacer perder toda virulencia apreciable á la linfa contenida en tales elementos, puesto que dicha linfa no resulta inoculable ni en los niños ni en otras terneras.

Esta inmunidad, conferida por el suero de terneras vacunadas contra la vacuna, se manifiesta muy rápidamente. Otros estudios de los mismos autores han demostrado que en las terneras á las que se inyecta linfa vacuna en el tejido celular subcutáneo, inoculándolas á los cuatro ó cinco días la misma vacuna en la epidermis por medio de incisiones múltiples, se produce la erupción de vacuna casi del mismo modo que en las no inoculadas, y la linfa obtenida de las pústulas conserva su virulencia, y en cambio, en aquellas en las que la inoculación se practica á los seis ó siete días de haberlas inyectado la linfa, aparece la erupción veinticuatro horas antes de las que tarda en presentarse en las terneras no inoculadas, observándose que esta erupción se halla profundamente modificada en su aspecto exterior, se detiene rápidamente en su desarrollo y contiene una linfa cuya virulencia es casi nula si se toma en el cuarto día, y enteramente nula si se recoge cinco días después de practicadas las inyecciones subepidérmicas, y, por tanto, que la suspensión del desarrollo más ó menos pronunciado de los elementos eruptivos corresponde á una atenuación más ó menos com-

Digitized by Google

pleta de la virulencia de su contenido. Por medio de estos dos signos se manifiesta, antes de alcanzar su completa perfección, la inmunidad gradualmente creciente en los días que siguen á la inoculación subcutánea del virus de la vacuna.

De ambos estudios resulta que el suero de ternera vacunada confiere rápidamente la inmunidad contra la vacuna, en tanto que la linfa la confiere lentamente.

Esta lentitud en la forma de conferir la inmunidad explica que la vacuna no pueda curar la viruela ni siquiera preservar de ella, si se halla ya ésta en su período de incubación cuando se vacuna al individuo.

En cambio, la inmunización rápida conferida por el suero puede ser verdaderamente curativa, puesto que, introducido éste bajo la piel de una ternera vacunada dos ó tres días antes, suspende el desarrollo de los elementos eruptivos y hace perder á la linfa que contienen toda su virulencia, hasta tal punto, que, bajo la influencia del suero, pústulas de aspecto normal contienen una linfa no inoculable.

Los investigadores mencionados, fundándose en estos hechos, han empezado á tratar casos de viruela por medio del suero de ternera vacunada, pero han tropezado con el inconveniente de no haber conseguido aumentar el poder preven-

Digitized by Google

tivo y curativo del suero, lo que les obliga á inyectar á los enfermos una cantidad grandísima del mismo (el 1 por 100 de su peso).

Son pocos aún los casos tratados; pero los hechos puestos de manifiesto por los estudios experimentales, unidos á los resultados clínicos obtenidos, permiten abrigar grandes esperanzas de que contaremos en breve plazo con la terapéutica de la viruela.

En mucho habremos de estimarla, sabiendo, como sabemos, que, en la actualidad, no contamos con medio alguno para combatir esta enfermedad, en cuyo tratamiento hemos de limitarnos á auxiliar al enfermo, en la escasa medida de lo posible.

En tanto que la clínica confirma estas esperanzas, podemos desde luego afirmar que el resultado de los experimentos de Béclère, Chambon y Menard prueba una vez más la verdad de la ley fundamental de la Seroterapia, puesto que resulta evidente que el suero de una ternera vacunada preserva y cura á otra ternera de la acción de la vacuna.

Seroterapia antisifilítica.—El hecho de que no conozcamos aún el agente patógeno productor de la sífilis, unido á la imposibilidad en que también nos hallamos de producir experimentalmente la enfermedad en los animales, por mostrarse todos ellos refractarios á esta infección,

Digitized by Google

crean dificultades casi insuperables al descubrimiento de la terapéutica patogénica de una plaga contra la que nos proporciona afortunadamente la terapéutica empírica recursos casi específicos, pero sin que científicamente podamos darnos cuenta de su modo de acción, como no nos la damos tampoco del modo de producirse el mal. Sospechamos su naturaleza, pero ésta no ha podido comprobarse aún; sabemos la grandísima influencia que ejercen en su curación los preparados de mercurio y de iodo, pero no podemos tampoco darnos cuenta del modo y forma en que ejercen esta influencia.

En lucha con estas dificultades y procurando vencerlas, iniciaron Richet y d'Hericourt en 1891 los estudios de Seroterapia antisifilítica, en la clínica de Fournier del hospital de Saint-Louis. Valiéronse para estos primeros trabajos del suero de perro, partiendo de la idea, que ha fracasado en otras infecciones, de que el suero de un animal refractario á una enfermedad, parece lógico que preserve á otro animal no refractario de la misma infección ó le cure de ella.

Kollmann, Tomasoli, Mazza, Fournier, Foulard y otros varios investigadores practicaron trabajos en el mismo sentido, utilizando el suero de cordero, el de oveja, el de ternera, el de perro, el de conejo y el del caballo.

Digitized by Google

Richet, Tomasoli y Fournier dicen haber obtenido algunos resultados favorables con estas inyecciones, en tanto que fueron completamente negativos los que obtuvieron Kollmann y Feulard. Mazza, que obtuvo también resultados negativos empleando el suero normal de cordero, pretende haberlos logrado favorables en una segunda serie de inyecciones practicadas con suero de cordero, al que había inoculado previamente y durante un mes, por vía hipodérmica, 20 c. c. cada día de suero de sujetos sifilíticos, con objeto de provocar la producción de antitoxinas, introduciendo en el organismo toxinas sifilíticas.

Pellizari, partiendo del hecho de la inmunidad que la sífilis crea en el que la padece, empleó el suero de sujetos sifilíticos para el tratamiento de otros recientemente atacados de sífilis.

Bonaduce se valió de suero de niños que padecían sífilis hereditaria para tratar á los individuos que habían contraído recientemente la sífilis, y pretende haber logrado con este procedimiento una curación rápida de las manifestaciones sifilíticas, evitando la presentación de los fenómenos secundarios, durante un período de siete meses que duró la observación del sujeto.

Richet y d'Hericourt, prosiguiendo sus trabajos, trataron también como Mazza de refor-

Digitized by Google

zar la inmunidad natural de los animales, inyectándoles sangre de sifilíticos.

Con el suero de los animales cuya inmunidad natural había sido de este modo reforzada, parecen haberse logrado éxitos en las manifestaciones terciarias de la sífilis (período preatáxico de la tabes y gomas ulcerados rebeldes al tratamiento clásico).

Gilber y Fournier han tratado también enfermos valiéndose unas veces de suero de animales cuya inmunidad había sido reforzada por inyecciones de sangre de sifilíticos ó por la introducción bajo la piel de varios chancros sifilíticos, ó por ambos métodos, y valiéndose otras directamente de suero de sifilíticos, en el período terciario.

Los resultados han sido muy varios, y aunque favorables en algunos enfermos, no nos parecen muy halagadores, y menos aún si se tiene en cuenta que, en la mayoría de los casos favorablemente influenciados, se añadió al tratamiento por el suero el empleo de las fricciones mercuriales y de otros procedimientos clásicos.

No creemos, por tanto, posible emitir una opinión favorable á los sueros antisifilíticos empleados hasta ahora, ni siquiera al moderno método de Neumann, que consiste en tratar la sífilis empleando suero de animales refractarios y suero de sifilíticos. Los actuales procedimientos de Se-

Digitized by Google

roterapia antisifilítica deben, en nuestro concepto, reservarse pará los casos de manifestaciones terciarias rebeldes al tratamiento clásico, en tanto que continúan los trabajos para el esclarecimiento y la demostración de la etiología y de la patogenia de la sífilis, único camino que creemos útil para llegar á su definitiva terapéutica patogénica.

Seroterapia antirreumática.—La ha intentado Weiss en la fiebre reumática poliarticular aguda, valiéndose del suero tomado de convalecientes de esta enfermedad. La relación de los casos tratados no es la más á propósito para llevar el convencimiento al ánimo, pues si bien las inyecciones determinaron, en algunos de ellos, la disminución de la tumefacción y de los dolores articulares, fué después de varios días de enfermedad y de tratamiento, y sabido es que, al cabo de un período de tiempo más ó menos largo, disminuyen espontáneamente ambos síntomas, como también se observan en los casos tratados por la expectación ó por los procedimientos clásicos las remisiones pasajeras de temperatura que Weiss ha observado durante la aplicación del suero.

De confirmarse el descubrimiento anunciado por Achalme, se habría dado un gran paso en la investigación de la terapéutica patogénica de esta enfermedad. Cree dicho autor, que el agente

Digitized by Google

productor de ella es un bacilo encontrado y aislado por él en los líquidos orgánicos de varios individuos atacados de dicha enfermedad. Se presenta este bacilo bajo la forma de un bastoncillo grueso muy parecido al *bacillus anthracis,* es anaerobio y se cultiva bien en los medios líquidos, privados de aire por la ebullición en el vacío, durante algunos minutos. Inoculado este bacilo á los animales, produce en ellos, como efectos generales, la vaso-dilatación de los capilares arteriales, la obstrucción microbiana ó trombósica de los linfáticos y la quimiotaxia negativa para los leucocitos, y como efectos locales, la aparición en el tejido celular de un edema con abundante serosidad, consecutivo á la necrosis de los tejidos.

Este bacilo se asocia frecuentemente con otros microbios y parece favorecer la penetración de éstos en la economía, produciéndose, cuando ésta se verifica, infecciones secundarias que puedan persistir al terminar la evolución del bacilo generador del ataque de reumatismo, lo que explica los numerosos casos en que estos microbios productores de las infecciones secundarias han sido tomados por los verdaderos agentes patógenos del reumatismo.

Seroterapia antiestafilocóccica.—El estafilococo, que vive en el estado de saprofito en la superficie de nuestros tegumentos, se convierte en

Digitized by Google

agente patógeno en ciertas circunstancias no bien determinadas aún, y origina la producción de supuraciones locales, tales como los forúnculos, antrax y panadizos, y otras veces de enfermedades más graves, como la osteomielitis.

Los trabajos de Viguerat, de Kose y de Capman han producido el satisfactorio resultado de lograr la inmunización de animales contra la estafilococcia experimental y de demostrar que el suero de estos animales es preventivo y curativo de la estafilococcia experimentalmente producida.

Viguerat obtiene su suero antiestafilocóccico inoculando á cabras una cultura de estafilococos dorados, cuya virulencia rebaja por la adición á la misma de tricloruro de iodo. Va disminuyendo las dosis de éste y aumentando las de cultura, en las inoculaciones sucesivas, hasta que logra que las cabras soporten sin reacción las culturas puras y luego las inyecciones de pus procedente de osteomielitis. Con el suero de estas cabras afirma Viguerat haber obtenido satisfactorios resultados, en aplicaciones verificadas en hombres atacados de manifestaciones estafilocóccicas. Habiendo practicado el análisis bacteriológico del exudado de los abscesos de los individuos tratados por su suero, comprobó que los estafilococos de estos exudados se reproducen irregularmente, no liquidan la gelatina, han per-

Digitized by Google

dido su poder cromógeno y se los encuentra desprovistos de toda virulencia si se ensaya su acción sobre el perro y el conejo.

Kose ha inmunizado también cabras, atenuando las culturas de estafilococos por medio del calor, y Capman intentó exaltar la virulencia del estafilococo, y, no habiendo podido conseguirlo, ha llegado á inmunizar conejos y perros con toxinas estafilocóccicas, ó sea con culturas de estafilococos desprovistas de los microbios por filtración en el de Chamberland.

El suero de los perros así tratados goza, según Capman, de propiedades preventivas y curativas contra la infección estafilocóccica experimental del perro y del conejo, ya se produzca esta infección por medio de culturas vivas del microbio ó por medio de sus toxinas ó culturas filtradas; de modo que es microbicida y antitóxico.

Resulta, pues, según Capman, resuelto el problema de la terapéutica patogénica experimental de la estafilococcia experimental.

Es de esperar que la clínica confirmará estos favorables resultados.

Seroterapia en el tifus recurrente.—Gabritchewski ha comprobado que el suero sanguíneo de enfermos convalecientes de tifus recurrente, ejerce una acción bactericida sobre los espirilos que se observan en la sangre durante los accesos.

Digitized by Google

En vista de esta observación, inyectó á un mono inoculado previamente de tifus recurrente suero de otro mono que había sufrido poco tiempo antes la misma enfermedad. El mono objeto del experimento curó rápidamente.

Seroterapia en el tifus exantemático.—Se ha empleado para combatir esta enfermedad el suero de individuos convalecientes de la misma por Lewaschew, Jakchs, Legrain y otros prácticos, con resultados contradictorios.

Seroterapia en la fiebre tifoidea.—Compruébase constantemente, como repetidas veces hemos dicho, que á medida que se adelanta en el conocimiento de la etiología y de la patogenia de una enfermedad infecciosa, se adelanta también en la investigación de su terapéutica patogénica, desde que se ha encontrado el camino positivo para llegar á ella, partiendo de los datos suministrados por aquéllas.

La fiebre tifoidea constituye una nueva prueba de esta verdad.

Los estudios de Remlinger y Schneider, que prueban que la dothimenteria no es una enfermedad cuya causa eficiente parasitaria sólo vive en pasajes repetidos á través del organismo humano, sino que goza de una ubicuidad parecida á la que poseen los gérmenes de la neumonía y la difteria y puede encontrársela dispersa en los medios ambientes y también en las cavidades

Digitized by Google

digestivas del hombre sano; que en estas últimas se halla el bacilo de Eberth coexistiendo con el *bacterium coli*, del que resultaba difícil separarle en las materias examinadas, habiéndolo conseguido estos autores, bajo la dirección de Vaillard, valiéndose de los procedimientos empleados anteriormente con éxito por Löesener y Essner; los trabajos de Brieger, Fraenkel y Sanarelli acerca de los productos tóxicos de dicho bacilo, de los que resulta que la patogenia de la fiebre tifoidea es más complicada de lo que se creía; los de Malvon acerca de la aglutinación del bacilo tífico por varias substancias químicas, como la formalina, el sublimado, el agua oxigenada, etc.; los de Widal acerca de la aglutinación del mismo bacilo por el suero de un animal inmunizado contra la fiebre tifoidea ó de un individuo que recientemente la haya padecido, estudios que han producido el descubrimiento del diagnóstico precoz de la fiebre tifoidea ó sero-diagnóstico; los de Bodin acerca de la rápida destrucción del bacilo tífico sembrado en la cidra; los interesantísimos de Remlinger acerca de la fiebre tifoidea experimentalmente producida en los conejos y ratones, por contaminación de sus alimentos, y otra multitud de estudios acerca de la morfología y biología del bacilo de Eberth y acerca de sus asociaciones con el *bacterium coli* y otros microbios, van aclarando la patoge-

Digitized by Google

nia de la fiebre tifoidea, confusa y difícil hasta ahora.

Chantemesse y Widal consiguieron vacunar ratones contra la fiebre tifoidea inyectándoles pequeñas dosis de cultura del bacilo esterilizada por el calor. Brieger, Kitasato y Wassermann utilizaron para ello culturas calentadas á 80°, y Sanarelli las mismas culturas esterilizadas también por el calor, pero á 120°.

Demostraron estos investigadores que el suero de los animales, así inmunizados contra la fiebre tifoidea, posee propiedades preventivas y curativas contra la acción de esta enfermedad.

Lo mismo comprobó Stern en sus experimentos practicados con el suero sanguíneo de hombres convalecientes de fiebre tifoidea, y á los que podía considerarse por este hecho como inmunizados, en cierto modo, contra ella.

Otros autores consiguieron también la inmunización de animales por diversos procedimientos, comprobando asimismo las propiedades preservativas y curativas de su suero, y Löefler y Abel inmunizaron cabras contra el bacilo tífico y el coli-bacilo, y se sirvieron con éxito de su suero para prevenir la infección tífica y la infección colibacilar experimentales.

Klemperer y Levy reforzaron la inmunidad natural del perro contra la fiebre tifoidea, inyectándole en el peritoneo culturas virulentas

Digitized by Google

no esterilizadas ni atenuadas, y obtuvieron un suero cuya acción preservativa y curativa contra la fiebre tifoidea experimental resultó evidente.

Con este suero trataron á cinco enfermos que se encontraban en el primer septenario, y en los cinco siguió la fiebre una marcha benigna.

Funch inmunizó cabras y caballos, valiéndose de culturas esterilizadas por el ácido fénico, comprobando asimismo el poder preventivo y curativo del suero de estos animales contra la fiebre tifoidea experimentalmente producida. Por último, Chantemesse ha obtenido suero de caballos inmunizados contra un bacilo tífico tan virulento, que basta $^1/_{100}$ de centímetro cúbico de una cultura del mismo para matar en seis horas á un conejo. El suero de los caballos así inmunizados tiene un poder preventivo tan enérgico, que la cuarta parte de una gota inyectada á un conejo con veinticuatro horas de anticipación, le protege contra la dosis de cultura del mismo bacilo tífico mortal para sus congéneres que sirven de testigos.

Con el mismo suero, administrado como tratamiento único, obtuvo Chantemesse la curación de tres enfermos, uno de ellos muy grave á consecuencia de una dothimenteria de forma atáxica, y en el que desapareció el delirio el mismo día en que se le administró el suero. Los casos

Digitized by Google

tratados y los éxitos obtenidos no pueden aún servir para formar un juicio definitivo, pero unidos á los resultados de los trabajos experimentales, permiten esperar que la terapéutica patogénica de la fiebre tifoidea será muy pronto otra conquista de la ciencia.

Seroterapia en la hidrofobia. — Sabido es que el tratamiento que nos legó Pasteur para la curación de la hidrofobia es lento; es una vacunación, y necesita muchos días para desarrollar sus efectos eficaces; de modo que, siendo tan útil como indudablemente lo es contra la rabia en su período de incubación, no puede curar la rabia declarada, ni tampoco puede evitar la evolución de ésta cuando su período de incubación es muy corto, ó cuando se ha acudido al tratamiento demasiado tarde. Con el fin de proveer á la curación de estos casos, á los que no alcanza la medicación de Pasteur, se han practicado multitud de trabajos de Seroterapia por Babés, Lepp y otros, y también por Tizzoni y Cattani, con éxito brillante en lo que se refiere á la terapéutica patogénica experimental de la hidrofobia experimentalmente producida.

Babés ha aplicado ya el método, con el mismo satisfactorio éxito, á hombres mordidos por lobos rabiosos.

Es de esperar que la Seroterapia antirrábica completará muy pronto la obra de Pasteur, en

Digitized by Google

lo que á la curación y preservación de la hidrofobia se refiere.

Seroterapia antineumocóccica. — No es posible afirmar aún que sea un hecho el descubrimiento de la terapéutica patogénica de la neumococcia en sus manifestaciones pulmonares y meníngeas, pero sí que lo será próximamente.

Los investigadores han encontrado grandes dificultades para realizar la inmunización de animales contra ella, á causa de tratarse en la neumococcia de una infección localizada, cuyas manifestaciones sintomáticas son la expresión del mal funcionamiento del órgano infectado, y de las alteraciones anatómicas en él producidas, siendo en cambio escasas y poco virulentas las toxinas que produce este microbio. El germen mismo pierde también su virulencia con mucha rapidez, tanto en el organismo como en las culturas, como lo prueba el hecho de ser mortal para el ratón la inoculación de esputos de un neumónico que se halle en el primero ó segundo día de enfermedad, y no serlo la de los esputos del mismo enfermo ó de otro, cuando se hallan en el séptimo ú octavo día de neumopatía.

Se ha logrado, sin embargo, inmunizar conejos valiéndose de culturas virulentas recientes, ó de culturas filtradas, ó de sangre ó exudados de animales muertos de infección neumocóccica, y Foa y Carbone y Emmerich y Fawitzky fue-

Digitized by Google

ron los primeros que consiguieron demostrar que el suero de los animales inmunizados por uno ú otro de estos procedimientos goza de propiedades preventivas y curativas contra la infección neumocóccica, cuyo hecho fué luego comprobado por Klemperer, Krause y Pancini, Mosny, Sanzon y otros muchos experimentadores.

En la aplicación á la clínica de la terapéutica patogénica experimental de la neumococcia el éxito ha sido constante en los casos de neumonía que han sido tratados por el suero antineumocóccico.

G. y T. Klemperer, Foa y Carbone, Foa y Scabia, Sanzon y Rensi refieren numerosos casos en que han empleado el suero en dosis variables de 5 á 30 c. c., obteniendo en todos ellos éxito favorable. En la mayor parte de los enfermos el descenso de la temperatura y la disminución en la frecuencia del pulso y en la disnea se presentaron de las seis á las doce horas después de verificada la primera inyección; en algún caso se detuvo por completo la evolución de la enfermedad, hallándose ésta en el cuarto día, y en los restantes se observó notable alivio.

Andeoud se valió para tratar á dos neumónicos, no de suero de un animal inmunizado, sino de suero de hombre convaleciente de neumonía. En uno de los casos, la primera inyección, veri-

Digitized by Google

ficada en el cuarto día de enfermedad, produjo un notable descenso de temperatura, y la segunda determinó la defervescencia completa en el sexto día. En el otro caso se produjo la defervescencia en el quinto día, quince horas después de practicarse la inyección.

Righi inyectó 1 c. c. de suero procedente de un convaleciente de meningitis neumocóccica á un niño de siete años atacado de meningitis aguda, en el que el análisis de la sangre había revelado la presencia en ella del neumococo. Inyectó el suero cuando la enfermedad se hallaba en el quinto día de su evolución, y el éxito fué tan notable y tan rápido, que el niño estaba, tres días después, en franca convalecencia.

Tales resultados hubieran bastado en épocas anteriores á la nuestra para considerar como clásico y de brillante éxito el tratamiento de las neumococcias por la terapéutica patogénica, pero el rigorismo científico de nuestros días exige demostraciones en mayor número y con resultados constantemente idénticos.

Tenemos, sin embargo, por evidente que, en plazo muy breve, podremos combatir la neumococcia, en lugar de limitarnos, como lo hacemos actualmente, á auxiliar al neumónico. Creemos que sea Madrid una de las poblaciones de Europa más interesadas en la resolución de este problema, por la gran frecuencia y mucha grave-

Digitized by Google

dad con que aquí se presentan las manifestaciones del microbio de Fraenkel, y nos permitimos rogar á nuestros compañeros, que se encuentran en condiciones de hacerlo, que dediquen una parte de sus trabajos á la preparación y obtención del suero antineumocóccico, y á los que se dedican á la clínica que ensayen dicho suero, cuyo empleo no se opone en modo alguno á que continúen auxiliando al neumónico, por medio de los procedimientos clásicos.

Seroterapia en la pústula maligna.—La terapéutica patogénica experimental de las infecciones carbuncosas experimentalmente producidas, es también una conquista definitiva de la ciencia, según lo prueban los estudios y trabajos experimentales de Roux, de Metchnikoff, de Emmerich, de Sclavo, de Marchoux y de otros muchos investigadores, y es de esperar que las aplicaciones á la clínica humana confirmen los brillantes resultados obtenidos en la experimentación, como los han confirmado ya en la clínica veterinaria.

Seroterapia anticolérica.—Las dificultades que ha presentado y continúa presentando la demostración de la etiología y de la patogenia del cólera han creado obstáculos insuperables hasta ahora, al descubrimiento de su terapéutica patogénica, á pesar del descubrimiento por Koch del bacilus vírgula y de los trabajos de Bordet,

Digitized by Google

de Gruber, de Durham, de Pfeiffer, de Salimbeni y de otros muchos sabios acerca de la aglutinación del vibrión colérico por el suero de los animales inmunizados, según se pongan ambos en contacto *in vitro*, al aire libre ó en el vacío, y en el interior del organismo de los animales activa y pasivamente inmunizados, de los no menos instructivos de Bossaert acerca de la aglutinación del vibrión colérico, producido por el suero específico y comparada con la aglutinación del mismo vibrión producida por varias substancias químicas, y de los interesantísimos de Pfeiffer, Metchnikoff, Bordet, Catecuzène y otros acerca de la transformación granular extracelular de los vibriones, de los que hemos hecho mención en el capítulo I de este libro.

En efecto; cuando se intenta reproducir el cólera en un animal, inyectando en su peritoneo culturas coléricas, se desarrolla en él una infección mortal designada con el nombre de *peritonitis colérica*, cuya sintomatología no se parece á la del cólera que ataca á la especie humana. En tanto que se trata en ésta de una verdadera toxemia cuyo bacilo productor permanece localizado en el tubo intestinal, en el que segrega sus productos tóxicos, que se difunden luego por todo el organismo y determinan su intoxicación, ocurre todo lo contrario en la *peritonitis colérica* experimentalmente producida. En ésta el mi-

Digitized by Google

crobio pulula en el espesor de los tejidos y toma más parte él mismo en la producción de las manifestaciones sintomáticas y anatómicas, que la que toman sus toxinas.

Nos encontramos, por tanto, con una infección localizada con toxemia difusa en el cólera humano y con una septicemia generalizada con toxemia difusa también en la peritonitis colérica experimentalmente producida. Esta diferencia en el modo de desarrollar sus efectos la infección natural y la experimental, que depende indudablemente—aun partiendo del supuesto de la identidad del germen productor de ambas—de las diversas condiciones en que se encuentran en una y en otra el germen ó el terreno, ó el uno y el otro, por circunstancias que nos son aún desconocidas, de las asociaciones de dicho germen ó de otras causas que también desconocemos, produce como resultado un hecho demostrado por los trabajos de Pfeiffer, de Issaïff y de otros sabios que, aunque paradójico al parecer, es bien probatorio del principio fundamental de la terapéutica patogénica; este hecho es el siguiente: el suero de los animales inmunizados contra la peritonitis colérica experimentalmente producida, preserva y cura á otros animales de la misma *peritonitis colérica,* ó sea de la septicemia generalizada con toxemia difusa, y no los preserva ni los cura del cólera intestinal, ó

Digitized by Google

sea de la infección local con toxemia difundida.

Sin embargo, los últimos trabajos de Pfeiffer, de Behring, de Metchnikoff, de Roux y de Taurelli Salimbeni han hecho adelantar considerablemente la investigación de la patogenia del cólera, y á la vez la de su terapéutica patogénica.

Introducen estos tres útimos autores en el peritoneo de tres conejillos de Indias señalados con los números 1, 2 y 3, un saco de colodión que contiene una cultura de vibrión colérico virulento en el peritoneo del conejillo número 1, otro saco de colodión que contiene una cultura de vibriones muertos en el peritoneo del conejillo número 2, y otro saco de colodión que sólo contiene caldo esterilizado en el peritoneo del conejillo número 3. Ahora bien: en tanto que este último no sufre alteración en su salud, y que el señalado con el número 2 presenta una ligera hipertermia acompañada de demacración, muere el señalado con el número 1, de los tres á los cinco días, con todos los síntomas de la intoxicación colérica.

Por medio de este experimento demuestran evidentemente dichos autores la existencia de toxinas solubles en las culturas de vibriones virulentos, cuyas culturas intoxican al animal, filtrándose á través del saco de colodión que no pueden atravesar los vibriones, de los que tam-

Digitized by Google

poco se encuentra, por otra parte, rastro alguno en los órganos del animal víctima de la intoxicación.

De culturas de vibriones cuya virulencia exaltan previamente por pasajes repetidos por el peritoneo de conejos, obtienen los referidos investigadores una toxina de tal poder, que basta una tercera parte de centímetro cúbico de ella para matar seguramente en diez y seis ó veinticuatro horas á un conejillo de Indias de 100 gramos de peso.

Por medio de esta toxina ó de pasajes repetidos por el peritoneo de los conejillos de los sacos de colodión contentores de la cultura virulenta, pero con el cuidado de no dejar difundir la toxina en cantidad bastante á producir su muerte, han conseguido estos autores aumentar la resistencia de dichos conejillos y dotar á su suero de virtud antitóxica, puesto que si se mezcla 1 c. c. del mismo con la dosis mortal de toxina colérica y se inyecta la mezcla á un conejillo virgen de anteriores experimentos, no sufre éste la acción mortífera de la toxina. La cuestión se halla, por tanto, en vías de resolución favorable en el terreno experimental, pero queda aún mucho que hacer hasta lograr el éxito en sus aplicaciones á la clínica.

No ocurre lo mismo con la vacunación anticolérica, de la que nos ocuparemos en el capítulo

Digitized by Google

correspondiente á las vacunaciones é inmunizaciones.

Seroterapia en la fiebre amarilla. — En tres Memorias publicadas en los *Annales de l'Institut Pasteur,* refiere el Dr. Sanarelli, Director del Instituto de Higiene experimental de Montevideo, sus múltiples trabajos encaminados á la investigación de la etiología, de la patogenia y de la terapéutica patogénica de la fiebre amarilla.

La lectura de dichas Memorias produce la convicción de que el éxito ha coronado los esfuerzos del laborioso investigador, en lo que se refiere al descubrimiento, por él efectuado, de la causa eficiente y única que produce la fiebre amarilla, del modo de conducirse esta causa para producirla, de las circunstancias que *determinan* su producción y propagación, y, por último, de la terapéutica patogénica experimental de dicha fiebre, experimentalmente producida, y permite abrigar grandes esperanzas de que las aplicaciones de esta terapéutica á la clínica han de dejar resuelto el problema de la preservación y curación de tan terrible plaga.

Resume Sanarelli los resultados de los estudios, cuya relación hace en la primera de dichas Memorias, afirmando que la fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa, producida por un microorganismo al que denomina *bacilo icteroi-*

Digitized by Google

des, que puede recogerse no sólo en la autopsia, sino también durante la vida de los individuos atacados de fiebre amarilla; que es difícil, en la mayor parte de los casos, aislar dicho bacilo, por ser escaso su número en el organismo y por la constante existencia de infecciones secundarias, debidas al coli-bacilo, al estreptococo, al estafilococo, al proteus y á otros gérmenes que suelen invadir el organismo mucho antes de la muerte del enfermo, y cuyas infecciones alcanzan á veces tal intensidad, que la terminación fatal puede atribuirse á ellas más que á la acción del *bacilo icteroides;* que es problable que estas infecciones secundarias sean las que originan el aspecto proteiforme que la fiebre amarilla presenta en el hombre; que cuando una septicemia intercurrente ó una intoxicación urémica precoz suspenden el ciclo habitual de la enfermedad, produciendo la muerte, es cuando más difícil resulta aislar el *bacilo icteroides;* que este bacilo, una vez introducido en el organismo, determina no sólo una intoxicación general, sino también la producción de alteraciones específicas que tienen su sitio de elección principalmente en los riñones, el tubo digestivo y el hígado, en cuya última víscera determina una degeneración grasienta rápida del elemento histológico, en tanto que produce en el tubo digestivo las lesiones propias de una gastro-enteritis hemató-

Digitized by Google

gena y en el riñón da lugar á una nefritis parenquimatosa aguda; que el enfermo de fiebre amarilla se encuentra amenazado por tres peligros inminentes, que son la infección específica, las infecciones secundarias y la insuficiencia renal.

Explica luego, en dicho resumen y como consecuencia de los mismos estudios, el mecanismo por el que se producen los diversos síntomas de la enfermedad, la comprobación de este mecanismo por sus experimentos de inoculación en los animales, y, al tratar de la acción patógena del bacilo sobre la mayoría de éstos, examina los resultados que le ha suministrado el estudio de la patología comparada de los ratones, conejos, conejillos de Indias, perros, monos, cabras y corderos, deduciendo de todos estos hechos que el virus de la fiebre amarilla posee tres principales propiedades patógenas, cuyo conjunto contribuye á darle una fisonomía propia que podría considerarse como específica, y que son: 1.° *Sus propiedades esteatógenas,* que se manifiestan con tanta mayor intensidad cuanto mayor elevación alcanza en la escala zoológica el animal que las sufre. Parecen, en efecto, encontrarse en su *mínimum* en el conejo y en su *máximum* en el hombre y en el mono. 2.° *Sus propiedades congestivas* y *hemorragíparas* que, por más que son comunes al *bacilo icteroides* y á otros virus, constituyen

Digitized by Google

un carácter específico muy marcado de aquél por las regiones anatómicas en que se desarrolla preferentemente su acción, puesto que á ellas son debidos los clásicos *vómitos de sangre* (el vómito negro) y otras manifestaciones hemorrágicas de las mucosas, así como las congestiones vasculares que determinan la producción de los dolores que se observan en la fiebre amarilla (cefalalgia, raquialgia, hepatalgia, etc.). Y 3.° *Sus propiedades eméticas,* que, aunque no sean como las precedentes realmente específicas de este virus, le imprimen, sin embargo, un carácter particular y que sirve para distinguirle de todos los conocidos hasta ahora, por la rapidez, la intensidad y la persistencia con que se presentan en el hombre y en algunos de los animales superiores de la escala zoológica (perros).

Resume asimismo los resultados de los estudios y trabajos experimentales que relata en su segunda Memoria, afirmando que aparecen confirmados en todas sus partes los hechos expuestos en la primera, y que resulta asimismo: que, si en vez de las culturas vivas del microbio se inoculan á los animales los productos tóxicos del *bacilo icteroides,* se producen los mismos síntomas y las mismas lesiones anatómicas, lo que demuestra que el cuadro sintomatológico de la enfermedad es debido, tanto en la infección natural del hombre como en la infección experi-

Digitized by Google

mental de los animales, á un proceso eminentemente tóxico, provocado por la substancia activa fabricada por dicho *bacilo icteroides;* que la intoxicación del perro por esta substancia no sólo produce la sintomatología y las lesiones específicas de la fiebre amarilla, sino que determina también la insuficieneia renal y la producción de las infecciones secundarias características; que el estudio de la intoxicación de la cabra por el veneno de la fiebre amarilla pone de relieve, de un modo sorprendente, el enérgico poder hemolítico del veneno icteroides, dándonos una explicación plausible de las sufusiones azuladas ó rojo-obscuras que se observan tan frecuentemente en el tejido celular subcutáneo de los enfermos de fiebre amarilla y en los cadáveres de los mismos; que la extrema sensibilidad de los asnos por la toxina específica permite asistir á la manifestación de tres fenómenos importantes, de los que dos, la hematuria y las infecciones secundarias, son ya bastante conocidos y frecuentes, pero no así el otro, la *hemorragia de las mamas,* que no había sido aún descrito por ningún autor y que representa indudablemente la más alta manifestación de las propiedades hemorragíparas del veneno de la fiebre amarilla; que no es posible considerar á los órganos digestivos como el domicilio y la puerta de entrada del bacilo específico, como se ha venido hacien-

Digitized by Google

do hasta ahora; que en los países en que reina la fiebre amarilla no han podido recogerse documentos bastantes para demostrar la transmisión hídrica del mal, existiendo, por el contrario, una serie de hechos que abogan decididamente en favor de la transmisión atmosférica; que la notable resistencia á la desecación en el aire y á la permanencia en el agua que presenta el bacilo icteroides nos autoriza á admitir la difusión de este virus, tanto por el aire como por el agua; que la experimentación en los animales demuestra, por otra parte, la posibilidad del contagio por las vías respiratorias; que, bajo el punto de vista del mecanismo del contagio por el agua, es un hecho fuera de duda que el epitelio de las vías digestivas no permite el paso de ninguna especie de gérmenes patógenos mientras se conserva intacto, pero es preciso tener en cuenta que, en los países en que reina la fiebre amarilla, los más ligeros desórdenes digestivos (abusos de bebidas alcohólicas, de helados, de frutas, indigestiones, etc.) constituyen, principalmente en los recién llegados á dichos países, otras tantas recetas para determinar inmediatamente la entrada en escena de la terrible enfermedad; que tampoco debe olvidarse que los recién llegados á los países tropicales sufren frecuentísimamente procesos catarrales de las vías biliares que, unidos á la inevitable sobrecarga del hígado que

Digitized by Google

los acompaña, pueden facilitar al bacilo icteroides, llegado al intestino, su desarrollo en un punto cualquiera del órgano hepático; que existe otro fenómeno biológico curioso que adquiere un valor inmenso en la epidemiología de la fiebre amarilla, y que no es otro que la rara simbiosis observada por él entre el bacilo icteroides y las fermentaciones; que éstas se manifiestan como las naturales protectoras del agente específico de la fiebre amarilla, y que la intervención de este factor, en apariencia insignificante, puede que constituya la causa principal de la aclimatación de la enfermedad en ciertas localidades, puesto que sabemos que una de las condiciones consideradas como indispensables para el desarrollo de la fiebre amarilla, que es la humedad, representa, conjuntamente con el calor, el elemento más propicio para el desarrollo de las fermentaciones; que á la falta de ventilación y al excesivo estado higrométrico de la atmósfera es á lo que se atribuye la insalubridad de Río Janeiro; que durante la gran epidemia de 1872, en Montevideo, eran atacadas con preferencia inexplicable las personas que habitaban las casas orientadas al Norte de la población, coincidiendo esto con la circunstancia de que, tanto las casas como los lados de las calles orientados al Norte, se distinguen en Montevideo por su humedad verdaderamente excepcio-

Digitized by Google

nal; que es, por tanto, probable que el factor humedad, ya sea á bordo de los buques ó en las costas ó en el interior del país, represente el coeficiente principal de un fenómeno biológico, con mucha más razón que otras influencias meteorológicas cuyo papel parece idéntico en la etiología de casi todas las enfermedades epidémicas; que, por otra parte, la notable resistencia que presenta el bacilo icteroides contra el factor principal de la desinfección natural, que es la desecación, y su gran longevidad en el agua del mar, explican suficientemente la aclimatación fácil de la fiebre amarilla y su tenaz persistencia en las localidades marítimas infectadas por la presencia de su agente específico.

Dedica Sanarelli su tercera Memoria á la relación de los estudios y trabajos experimentales por él practicados acerca del suero de los cadáveres y de los convalecientes de fiebre amarilla, acerca de la inmunización de los animales contra la fiebre amarilla experimental y acerca de la Seroterapia de la misma fiebre experimentalmente producida. Comprobó en dichos experimentos la acción aglutinante, de intensidad variable, que ejerce sobre el bacilo icteroides el suero de los cadáveres de las víctimas de la fiebre amarilla; comprobó asimismo que el suero de los convalecientes de esta enfermedad ejerce una acción preventiva débil contra la infección

Digitized by Google

experimental del bacilo icteroides, siendo necesario para evitar la muerte de los conejillos de Indias, inoculados con éste, practicar la inyección de suero en la dosis mínima de 2 c. c. veinticuatro horas antes de inocularlos la cultura del bacilo; demostráronle otros experimentos que el bacilo icteroides se multiplica con dificultad en el suero del convaleciente de fiebre amarilla, pero que permanece vivo en él durante largo tiempo, y que el suero humano, procedente de individuos sanos ó convalecientes de otras enfermedades, no desarrolla en los animales la más pequeña acción preventiva ni curativa, ni aun administrado en grandes dosis.

Procuró y logró luego Sanarelli inmunizar animales contra la fiebre amarilla, partiendo del hecho de que los individuos que han sufrido dicha enfermedad quedan preservados, durante cierto tiempo al menos, de un ataque ulterior de la misma. Trató primero de inmunizar conejos y tuvo que renunciar á ello, en vista de la excesiva sensibilidad de estos animales para el bacilo de la fiebre amarilla, puesto que sucumben infaliblemente á la inyección de la cultura viva, por débil que sea la dosis que se les inyecte y aunque se practique el experimento en conejos preparados ya por anteriores inyecciones de cultura filtrada ó esterilizada por el éter ó el formol, las cuales resisten bien.

Digitized by Google

Por idénticas razones tuvo que renunciar á la inmunización de la cabra y el cordero, pero logró inmunizar á conejillos de Indias, á perros y á caballos, aunque tuvo que tomar grandes precauciones y marchar con mucha lentitud, á fin de evitar la muerte del animal. Cree necesarios de seis á siete meses para lograr la inmunización del conejillo de Indias. En los perros la logró con alguna mayor rapidez relativamente, valiéndose primero de toxinas filtradas ó esterilizadas y empleando luego la cultura viva en inyección hipodérmica, y últimamente en inyección intravenosa, en dosis crecientes.

Pasó luego á la inmunización del caballo y hubo también de luchar con graves dificultades para lograrla, porque los animales sufren mucho durante la inmunización y su vida se encuentra con frecuencia en grave peligro, siendo necesario proceder con mucha calma y habilidad. La inmunización del caballo contra la fiebre amarilla no se encuentra en el caso de la técnica fácil y de los resultados rápidos que se logran en la inmunización de éste contra la difteria. El bacilo icteroides debe en realidad contarse entre los que con más dificultad y lentitud producen la aparición en el organismo de las substancias inmunizadoras.

Transcribimos algunos párrafos de la parte de esta tercera Memoria en que refiere Sana-

Digitized by Google

relli sus trabajos relativos á la Seroterapia de la fiebre amarilla:

«Resulta de lo que sumariamente acabamos de exponer que la inmunización de los animales, contra la infección producida por el microbio de la fiebre amarilla, constituye una tarea larga y difícil.

»Esto explica que haya necesitado emplear un tratamiento de muchos meses de duración para lograr obtener de los animales inmunizados un suero dotado de propiedades preventivas y curativas. Es menester para conseguirlo prolongar la vacunación durante mucho tiempo y que el animal reciba cantidades considerables de culturas virulentas.

»Los animales á los que he hiperinmunizado y que han producido un suero activo, han sido los siguientes:

»1.° *Suero de conejillos de Indias vacunados.* — Cerca de 30 conejillos han sobrevivido al tratamiento comenzado en el mes de Agosto de 1896; cada uno de estos conejillos había recibido en la época en que empezaron á suministrar un buen suero preventivo y curativo (11 Marzo 1897) cerca de 20 c. c. de cultura virulenta en el espacio de siete meses.

»El suero de estos animales, inoculado bajo la piel de otros conejillos veinticuatro horas antes ó veinticuatro horas después de la inyección de

Digitized by Google

una dosis de virus que puede considerarse como muchas veces mortal (un centímetro cúbico), basta para impedir la muerte del animal objeto del experimento. Este resultado se obtiene aunque se emplee el suero en la pequeña dosis de un centímetro cúbico.

»Los animales que produjeron los primeros éxitos seroterápicos fueron 26 conejillos de Indias; de los que 20 fueron tratados por el suero, dejando á los otros seis como testigos; estos últimos, los seis testigos, sucumbieron todos, como de costumbre, entre el sexto y duodécimo día siguientes á la inoculación del virus; de los 20 conejillos tratados por el suero murieron tres entre los días décimo y décimosextó, y los 17 restantes se restablecieron por completo, después de haber sufrido una demacración progresiva que duró de catorce á quince días.

»2.° *Suero de perros vacunados.* — Poseo actualmente tres perros perfectamente vacunados; uno de ellos es aquel en el que experimenté por primera vez, en los perros, la acción patogénica del microbio específico de la fiebre amarilla.

. . . . . .

»El 3 de Mayo de 1897, este perro, á pesar de haber recibido cerca de 300 c. c. de cultura virulenta en el espacio de ocho meses, había alcanzado el peso de 15 kilogramos (pesaba 10 kilogramos 200 gramos al empezar la inmuni-

Digitized by Google

zación). Se le practicó una sangría de 250 gramos que proporcionó un suero dotado de un poder preventivo y curativo casi tan enérgico como el de los conejillos de Indias hipervacinados.

»Si se añadían algunas gotas de este suero á una cultura fresca, en caldo, de bacilo icteroides, se producía el fenómeno de la aglutinación en algunos minutos, con la rapidez de una reacción química.

»El suero de este perro salvaba al principio (Marzo 1897) 8 conejillos de 10, por término medio, aun cuando éstos hubieran sido inoculados con dosis de virus muchas veces múltiples de la mortal.

»Actualmente su actividad ha aumentado de un modo notable, puesto que el animal ha recibido, por inyecciones intravenosas é intraperitoneales, 100 c. c. más de cultura en caldo y 20 culturas en gelatina.

»Su suero no parece dotado de propiedades antitóxicas, puesto que no impide la demacración que se observa durante los primeros días que siguen á la inyección de culturas microbianas.

. . . . . .

»Los otros dos perros, que en la actualidad suministran también un buen suero terapéutico, fueron sometidos á la vacunación el 1.° de Septiembre de 1896.

. . . . . .

Digitized by Google

»El suero de uno de ellos, que proporcionó una sangría practicada el 22 de Febrero de 1897, inoculado, á la dosis de 2 c. c. por lo menos, veinticuatro horas antes que el virus, poseía eficacia preventiva para los conejillos; inyectado como medio curativo á la dosis de 2 ó 3 c. c. dos días seguidos, salvaba á casi la mitad de los animales.

»Actualmente (Julio) la actividad de este suero ha aumentado de un modo notable, por haber recibido el animal periódicamente inoculaciones de virus por vía peritoneal ó la intravenosa.

»El suero del segundo de estos perros (sangrado por primera vez el 1.° de Marzo de 1897) se mostró entonces bastante débil; su acción preventiva sobre los conejillos sólo era perceptible con la dosis de 5 c. c. inyectada dos días seguidos; su acción curativa era casi nula.

»Desde el 1.° de Marzo al 1.° de Julio recibió sucesivamente nuevas inyecciones, pero, á partir del principio de este último mes, presentó tal disminución de peso, que nos vimos obligados á dejar para más adelante el practicar una nueva sangría.

»La eficacia preventiva y curativa de estos sueros se ensayó siempre en los conejillos, porque no poseo aún un suero bastante activo para poder salvar á los conejos, que están dotados de una sensibilidad excepcional para el bacilo icteroides.

Digitized by Google

»3.° *Suero de caballos inmunizados.*»

Refiere Sanarelli que el primer caballo cuya inmunización intentó, y al que había practicado la primera inoculación el 24 de Julio de 1896, murió súbitamente el 14 de Febrero de 1897, después de haber recibido en el espacio de cerca de siete meses 760 c. c. de culturas filtradas, 2 litros y 40 c. c. de culturas esterilizadas, y 240 c. c. de culturas vivas, á pesar de que era excelente su estado general, y sin que se le hubiera sangrado aún.

Y continúa el inteligente investigador:

«El segundo caballo, que suministra actualmente un suero dotado de un buen poder preventivo para los conejillos de Indias, fué sometido al tratamiento el 1.° de Octubre de 1896.

. . . . . .

»El 1.° de Julio de 1897 se le practica una segunda sangría de 500 gramos, y su suero se ensaya inmediatamente en conejillos de Indias contra la dosis mortal de cultura virulenta.

»Este suero, inyectado veinticuatro horas antes de practicar la inoculación á la dosis de 0,5 de centímetro cúbico, producía la inmunidad; á la dosis de 2 c. c. salvaba á los conejillos enfermos ya, aun cuando se les inyectase cuarenta y ocho horas después de practicada la inoculación.

»Estas dosis están aún bien lejos de representar la última expresión del poder preventivo y

Digitized by Google

curativo, principalmente si se tiene en cuenta el que poseen otros sueros.

»Resulta, sin embargo, de lo expuesto que una buena vacunación de los animales contra el bacilo de la fiebre amarilla es mucho más difícil y exige mucho más tiempo que la inmunización contra las demás especies de virus conocidos.

»Tales son los resultados que suministran hasta ahora los experimentos de laboratorio bajo el punto de vista del tratamiento específico de la fiebre amarilla.

»La acción preventiva y curativa del suero del conejillo de Indias, del perro y del caballo vacunados contra el bacilo icteroides, debe considerarse como absolutamente demostrada en los animales.

»Análogas experiencias, practicadas con grandes dosis de suero normal de hombre y de otros animales, y también con suero antidiftérico, antitífico, anticolérico y antivenenoso (del Dr. Calmette) no han dado resultado alguno, bajo el punto de vista de una acción específica contra el microbio de la fiebre amarilla.

»Es probable que este mismo suero, que impide la muerte de animales condenados á sucumbir por fiebre amarilla experimental, sea también eficaz en la fiebre amarilla espontánea del hombre; ésta ofrece en los últimos años, principalmente en Río Janeiro, una mortalidad del

Digitized by Google

43 por 100, y se halla, por consiguiente, en magníficas condiciones para aprovechar la acción curativa del suero específico.

»Esto no podrá comprobarse hasta que el caballo, que más avanzado se halla actualmente en su tratamiento, se encuentre suficientemente inmunizado para suministrar un suero más activo aún y en la cantidad suficiente para permitir emprender experimentos de Seroterapia en el hombre enfermo.»

Resulta evidente de lo expuesto que la ciencia es deudora á Sanarelli del descubrimiento de la etiología, de la patogenia y de la terapéutica patogénica experimental de la fiebre amarilla experimentalmente producida, que la humanidad le deberá también probablemente, en breve, la terapéutica patogénica de una de las enfermedades que más terriblemente la azotan en las hermosas y feraces regiones tropicales, y que la industria y el comercio le serán también deudores de los grandes beneficios que han de recibir con la supresión ó considerable disminución, en cantidad y calidad, de las epidemias de fiebre amarilla.

Resulta asimismo evidente que, en Medicina experimental al menos, queda plenamente probada, una vez más, la verdad del principio fundamental de la Seroterapia en una enfermedad cuya etiología, cuya patogenia y cuya terapéu-

Digitized by Google

tica patogénica presentaban grandes dificultades de varios órdenes, que el valor, el talento, la laboriosidad y la constancia de nuestro sabio colega han sabido vencer.

Digitized by Google

CAPÍTULO IX

SEROTERAPIA NATURAL Y SEROTERAPIA ARTIFICIAL

Ligera reseña histórica.—Hematoterapia.—Diversos medios de introducir la sangre en el organismo.—Dificultades.—Seroterapia natural.—Seroterapia artificial en dosis mínimas y en dosis máximas.—Seroterapia artificial hipodérmica é intravenosa.—Aplicaciones.

La Seroterapia inmunizadora es uno de los más recientes inventos de la ciencia. Todos hemos presenciado su nacimiento y hemos asistido á su rapidísimo y robusto desarrollo. No ocurre lo mismo con los procedimientos de Seroterapia natural, ó por mejor decir, de hematoterapia.

Una ojeada retrospectiva á su historia nos indicará las distintas fases por que ha pasado tan importantísimo medio terapéutico y los beneficios que de él ha logrado la ciencia desde tiempos bien remotos.

La sangre se usaba en muy lejana fecha como alimento y como materia de transfusión sanguínea. Los antiguos la consideraban como un me-

Digitized by Google

dicamento heroico, al que concedían virtudes maravillosas y del que hacían un uso muy frecuente, en multitud de enfermedades. Creían infundir á los enfermos profundamente debilitados todo el vigor y robustez del individuo de quien tomaban este líquido, atribuyendo propiedades distintas á la sangre de las diferentes especies animales. En los siglos XIII y XIV, Gáddesden y Gilbert consideraban la sangre de la cabra montés como un medicamento muy enérgico. Celso refiere que, en los circos romanos, bajaban los enfermos epilépticos á la arena para beber la sangre humeante derramada por los gladiadores. La del ciervo, la de la cabra y la del macho cabrío, la de la liebre y la del cerdo, se consideraban antiguamente como otros tantos medicamentos, cada uno de los cuales tenía un grupo de indicaciones perfectamente determinadas. Aetius, Pablo d'Egina, Alex (de Tralles), Areteo, Celso, Actuarius y otros, descendieron con este motivo á determinaciones tan precisas y detalladas como gratuitas, las cuales se olvidaron muy pronto, pero dejando muy grabada en las tradiciones populares la noción de las ventajas que pueden obtenerse con el empleo de la sangre viva y caliente, en los casos de debilidad profunda del organismo. A esta noción se debe lo frecuentados que son aún los mataderos públicos.

Digitized by Google

No hace muchos años reapareció nuevamente el uso de la sangre entre los médicamentos, habiendo contribuído á esta restauración Rimaud, Desmartis, Mascard y Bouchardat.

El Dr. Gaetani de Pascali (de Niza) sometió varios enfermos tuberculosos al uso de la sangre fresca, consiguiendo una mejoría muy notable en su nutrición. Dicho autor, Gluge y Fhiernesse (1845) consignan casos de transfusión sanguínea peritoneal sin que sobrevinieran fenómenos serios á los operados. Con idéntico resultado la practicó Edler en 1886.

Pero cuando la sangre produce todos los maravillosos resultados de que es capaz, vigorizando la nutrición, activando la circulación y restaurando las fuerzas, es cuando se inyecta en las venas por el procedimiento llamado de la *transfusión*.

Primitivamente la palabra *transfusión* no se aplicaba más que á la operación que tiene por objeto hacer pasar la sangre de un hombre ó de un animal sano á los vasos de un hombre enfermo; en la actualidad el sentido de esta palabra se extiende á toda operación que consiste en introducir en la circulación un líquido capaz de reparar la cantidad ó alguna cualidad de la sangre.

La primera operación de esta clase fué una transfusión de hombre á hombre, que se practicó

Digitized by Google

en el siglo XV. Más adelante, como consecuencia de los experimentos de Lower (1666), de Ed-King y de Denis en los animales, se hicieron sucesivamente transfusiones del animal al hombre (1667) y después de hombre á hombre (1668). Durante todo el siglo XVIII y hasta 1815 cayó la transfusión en olvido casi completo; pero desde dicho año se han hecho numerosos trabajos acerca de esta cuestión (Oré, Hayem, etc.). Estos trabajos se refieren á las *vías de introducción* del líquido que debe inyectarse, á la *naturaleza* de este líquido y á los *instrumentos* que se han de emplear en la práctica de la operación.

Las vías utilizadas para introducir la sangre en lá circulación han sido : 1.°, los mismos vasos; 2.°, las serosas; 3.°, el tejido celular subcutáneo. Intentó también Fubini hacer penetrar la sangre por la vena pulmonar mediante inhalaciones de sangre de buey desfibrinada, diluída y luego pulverizada; pero éste es más bien un procedimiento de alimentación que de transfusión. Lo mismo ocurre con los enemas de sangre.

Cuando se ha usado y se usa la primera vía de introducción, ó sea la *transfusión vascular*, se practica ésta por una vena, de modo que el líquido se dirija de la periferia al centro para repartirse después por todo el cuerpo.

Hutter practicó la transfusión arterial, que, sobre no ofrecer ventaja alguna sobre la venosa,

Digitized by Google

tiene el inconveniente de la abertura de la arteria, que no está destituída de peligros consecutivos.

La segunda vía empleada para la *transfusión* fueron las membranas serosas. La observación de que la sangre, derramada en las grandes serosas, se absorbe muy rápidamente, sugirió á Ponfick la idea de practicar la transfusión inyectando sangre desfibrinada en la cavidad peritoneal (1879); poco después Bizzorero y Golgi, y más tarde Foa y Pellacani, estudiaron experimentalmente este método. Observaron en los conejos que, después de una inyección intraperitoneal de sangre, la hemoglobina de la sangre del animal transfundido va aumentando durante veinticuatro horas si este animal ha sido sangrado previamente, y durante cuarenta y tres horas en el caso contrario; que el aumento es proporcional á la cantidad de sangre transfundida, á no ser que esta cantidad sea demasiado elevada, y que no se observa ninguna diferencia en la forma, en el volumen ni en la agregación en los glóbulos.

La absorción se verifica por los linfáticos y por los capilares. Al cabo de cuatro días no se encuentran ya vestigios de sangre en el peritoneo.

Hayem demostró que la sangre puede reabsorberse en substancia. Después de haber inyectado sangre de perro en el peritoneo de un ca-

Digitized by Google

brito, logró encontrar en los capilares de este último, al cabo de algunas horas, bastantes hematíes de perro, de volumen muy superior al de los glóbulos rojos del cabrito. «La transfusión peritoneal equivale, pues, á una transfusión lenta» (Hayem).

Bozzolo utilizó la pleura para introducir la sangre.

En definitiva, todos estos procedimientos resultan transfusiones lentas inferiores á la transfusión venosa y no aplicables á los casos en que la vida está inmediatamente amenazada.

La tercera vía para introducir el líquido en el torrente circulatorio, ó sea la *transfusión subcutánea*, la propuso Karst, quien, en 1875, después de haber hecho inyecciones de sangre desfibrinada en el tejido celular, observó que dicha sangre se absorbía con mucha facilidad, que los fenómenos locales eran nulos y que, horas después de la inyección, desaparecía el tumor sanguíneo, y al cabo de dos ó tres días la reabsorción era completa.

La transfusión sanguínea tiene el doble objeto de restituir á la sangre la masa necesaria para el funcionamiento de los órganos y á la vez sus cualidades nutritivas.

La transfusión directa de la sangre completa humana produce á veces un poco de excitación y de disnea durante el acto operatorio. Estos

Digitized by Google

fenómenos son debidos á la sobrecarga del corazón y de los pulmones, y su intensidad es menor cuando se practica lentamente la transfusión. Suele presentarse luego un escalofrío con disminución de la temperatura periférica, y la respiración se hace más rápida y jadeante. A los quince ó veinte minutos, los movimientos respiratorios recobran su ritmo normal, cesa el frío y la piel recobra su calorificación; el enfermo acusa sensación de bienestar y de calor; su piel se colora y va cubriéndose progresivamente de sudor; la respiración se regulariza; el cerebro recupera su lucidez; el pulso se pone lleno, regular, y late entre 90 y 100 veces por minuto. A veces se observa un poco de agitación, pero pronto sobreviene un sueño profundo, interrumpido ordinariamente al cabo de una ó dos horas por una imperiosa necesidad de orinar y de defecar; la orina es abundante, transparente, libre de sangre, de glóbulos y de albúmina. Por último, se desarrolla un apetito imperioso, que es necesario moderar (Roussel).

Oré preconizó en Francia la transfusión practicada con sangre de animales. Casi siempre se emplea la sangre de cordero. A pesar de la ventaja que ofrece este procedimiento, que evita la necesidad de buscar un hombre sano y robusto que preste su sangre, y á pesar de algunos éxitos que ha producido, se renuncia á él generalmente

Digitized by Google

á causa de los peligros á que expone, puestos en evidencia por Landois y Hayem.

Según las investigaciones de Landois, la operación produce cianosis, difusa ó en placas, en la cara y en el tronco; á veces se presentan hemorragias por las heridas y por diversas mucosas; sobrevienen disnea, náuseas, vómitos, diarrea y síntomas de excitación nerviosa, que preceden á un acceso febril, cuyo principio se anuncia por un escalofrío, que se manifiesta de cinco á cincuenta y cinco minutos después de la operación. Al escalofrío sucede un estadio de calor, marcado por elevación de temperatura de varios grados. Por último, después de un período de sudor, el paciente queda somnoliento y abatido. Observaron Landois y Hayem que los glóbulos de la sangre inyectada se disolvían rápidamente formándose concreciones por su precipitación, las cuales originaban lesiones hemorrágicas, por el mecanismo de la embolia. La hemoglobinuria se produjo también con frecuencia. La transfusión de sangre de un animal de especie distinta determina también, en los animales, lesiones renales (degeneración grasienta del epitelio y presencia de copos sólidos en los conductos colectores), lesiones que deben temerse en el hombre.

Con objeto de evitar el inconveniente real del empleo de la sangre completa, que no es otro

Digitized by Google

que la formación de coágulos y la producción de embolias, se ideó modificar la sangre quitándola la fibrina; pero el empleo de sangre desfibrinada suscitó importantes objeciones.

La sangre desfibrinada ya no es sangre viva; sus elementos están heridos de muerte, decía Hayem. Dicho autor hizo varias investigaciones en este sentido, de las que resulta que la sangre desfibrinada no contiene hematoplastos; el número de leucocitos está disminuído en ella, ya porque el batido los destruye, ya también porque buen número de ellos quedan aprisionados en la fibrina. La destrucción que produce en los glóbulos rojos es más completa y más rápida, circunstancia que puede ser peligrosa si la sangre se inyecta á dosis elevada.

El hecho, demostrado por los estudios experimentales, de que los accidentes post-hemorrágicos se deben más bien á la vacuidad de los vasos, por la disminución de la masa líquida circulante, cuya acción física es tan importante ó más que la química para el suficiente riego cardíaco y cerebral, que á la pérdida de los hematíes, de los que casi siempre queda adherido á las paredes vasculares número suficiente para mantener la vida, en cuanto haya líquido que los vuelva á la circulación, unido á las dificultades de procurarse el aparato necesario para la transfusión de sangre completa, á las de su manejo y á las

Digitized by Google

de evitar algunos de los accidentes de la maniobra, condujo á las transfusiones serosas de suero normal y de suero artificial.

Este hecho de la ventajosa acción mecánica que ejerce un líquido transfundido fué comprobado por experimentos de Jolyet y Lafont, Kronecker y Hayem. Este último logró conservar la vida de un perro, al que había sangrado hasta la aparición de las convulsiones generales y al que luego transfundió una solución de cloruro de sodio al 0,73 por 100.

Según los experimentos de Hayem, la cantidad que debe inyectarse al perro es de 1.500 á 1.700 centímetros cúbicos en los casos extremos. Refiere este autor once aplicaciones de este procedimiento en el hombre, en las que no se inyectaron más que 250, 350 y 700 gramos de líquido y se obtuvieron seis éxitos. Puede ser la inyección menor de 1.500 gramos en los casos en que la vida no está inminentemente amenazada.

La condición esencialmente exigible al líquido que se ha de inyectar, cuyos líquidos se ha ideado fabricar artificialmente imitando la composición del suero normal á causa de la dificultad de obtener éste, es que no altere los elementos figurados de la sangre. Las soluciones de sal de cocina en agua esterilizada llenan esta condición.

Se ha propuesto la adición á estas soluciones

Digitized by Google

cloruradas sódicas de varias substancias: 3 por 100 de azúcar (Landerer); ligeras cantidades de amoníaco (Jennings); una ligera dosis de bicarbonato de sosa; pequeñas cantidades de sales de cal y de potasa (S. Ringer). Landerer obtuvo dos casos favorables en el hombre por medio de la solución salada y azucarada. Los atribuyó á la conservación de los glóbulos de la sangre, más segura en una solución de azúcar; á que los líquidos de los parénquimas penetran con mayor facilidad en los vasos á causa de la influencia del azúcar sobre los procesos de endósmosis, y, por último, á que la solución es nutritiva.

El suero normal, tomado de la sangre durante la coagulación de ésta, es de un color amarillo verdoso claro, volviéndose obscuro en la ictericia y de color rubí en la hemoglobinemia; su densidad es de 1.028 á 1.030.

Su reacción fisiológica es alcalina; en el cólera, y en ciertos casos de ictericia, es neutra y aun ácida.

Se compone de agua, materias albuminoideas (63 á 70 por 100), serina, paraglobulina y pectonas y sales inorgánicas, entre las que predominan el cloruro de sodio y el carbonato de sosa; contiene además materias azoadas, urea, ácido úrico, creatina, creatinina, xantina, leucina, tirosina, leucomainas, glucosa, lecticina, un fermento sacarino, un pigmento particular, vestigios de

Digitized by Google

oxihemoglobina y los gases ácido carbónico y ázoe.

El suero patológico se diferencia del normal, sea por modificaciones cuantitativas ó cualitativas de los principios normales, sea por la adición de principios anormales.

El agua aumenta en varias afecciones, sobre todo en las anemias (hidrohemia), y disminuye después de las evacuaciones albinas y transpiraciones abundantes.

La serina y la paraglobulina aumentan en relación una de otra siempre que se reunen las circunstancias de aumento en la cifra de los glóbulos de la sangre y de disminución en el agua del suero, es decir, después de las diarreas y sudores copiosos; pero no se conoce ninguna condición que pueda determinar el aumento absoluto de estas materias albuminoideas.

Se ha dicho que disminuyen (hipoalbuminosis) en las flegmasías, las clorosis y las hidropesías hidropígenas (Becquerel y Rodier). Se han supuesto también modificaciones cualitativas de ellas y una difusibilidad anormal, en el mal de Bright (Semmola); pero Hayem, que hizo la transfusión de sangre de un perro brígtico á uno sano, no pudo comprobar la existencia de la albuminuria en éste, y, por lo tanto, no logró demostrar esa pretendida difusibilidad.

Digitized by Google

Según Ludwig, la cantidad de las peptonas aumenta en la leucemia.

El cloruro de sodio, cuya cifra normal es de 4 por 1.000, disminuye ligeramente en la mayor parte de las enfermedades, en la neumonía, la clorosis, la tisis, etc.

La urea, de la que en estado normal no hay más que indicios, aumenta considerablemente en la intoxicación urémica.

El ácido úrico, cuya proporción fisiológica es mínima, habiéndose llegado á negar su existencia en la sangre normal, se encuentra en cantidad apreciable en la sangre de los gotosos (uricemia) 0,025 á 0,075 por 1.000, según Garrod).

La sangre normal no contiene más allá de 1 á 1,5 por 1.000 de glucosa, pudiendo elevarse á 9 por 1.000 (glicemia) en los diabéticos (Hoppe-Seyler); también aumenta algo en los carcinomatosos (Freund).

La oxihemoglobina, de la que el suero normal apenas presenta vestigios, puede aumentar (hemoglobinemia) en cantidad bastante no tan sólo para darnos con el espectroscopio las fajas de absorción características, sino también para modificar, como hemos dicho, el mismo color del suero.

Entre los principios anormales que puede contener el suero hay que mencionar los ácidos biliares, la bilirrubina y sus derivados la urobi-

Digitized by Google

lina, la acetona, la hipoxantina y la glutina.

Los ácidos biliares, la bilirrubina y sus derivados figuran en el suero de los ictéricos (colemia).

La urobilinemia no altera el color normal del suero sanguíneo. Demuestra, ó una destrucción exagerada de los hematíes, ó una insuficiencia funcional del hígado (Hayem).

La acetona aparece en la sangre en el curso de diferentes procesos, sobre todo en los febriles (acetonemia). El coma diabético se atribuye á su acumulación.

Tampoco es nueva la idea del empleo de los sueros artificiales, líquidos preparados procurando imitar la composición del suero natural, evitando con ellos la dificultad del brazo que había de proporcionar la sangre. En 1832 recomendaba ya el médico escocés Latta la introducción en las venas de agua salada para diluir la sangre, y Magendie practicó, en Francia, varios ensayos de inyecciones intravenosas que no dieron resultado, y las que volvió á practicar Duchaursoy en 1855 y en 1875 Dujardin-Beaumez; pero la cuestión se hallaba en el mismo estado en que la había dejado Latta, cuando Hayem recurrió de nuevo al suero por él preparado en 1884, utilizándolo para el tratamiento del cólera. Cantani propuso el empleo del fabricado con arreglo á su fórmula para el trata-

Digitized by Google

miento de la misma enfermedad, administrándolo en inyección hipodérmica y denominando hipodermoclisis á esta forma de aplicarlo, y más tarde lo recomendó Sahli, con el nombre de lavado interno del organismo, en el tratamiento de la uremia, del hidrargirismo crónico y de otras muchas enfermedades. Pero el hecho, demostrado en estos últimos tiempos, de que el suero fisiológico de un animal, introducido en pequeñas dosis y por vía hipodérmica, en el organismo, ejerce una acción tónica, dinámica y estimulante y corrige determinados desórdenes funcionales ú orgánicos, indujo á los investigadores á averiguar si podrían obtenerse del suero artificial idénticos beneficios. Los favorables resultados de los estudios experimentales han ensanchado considerablemente la esfera de acción de la Seroterapia artificial y han convertido á ésta en una de las medicaciones modernas de mayores alcances y más vastas aplicaciones.

La composición de sueros artificiales ó soluciones saladas ó salinas, según que están formados por agua y sal ó por la disolución de otras substancias, puede variar en cantidad y calidad de dichas substancias, con tal que no se aleje demasiado de la composición del suero normal, porque, en otro caso, correrían estas soluciones el peligro de faltar á la condición esencialmente exigible á los sueros artificiales, que no es otra,

Digitized by Google

según ya hemos manifestado, que la de que no alteren los hematíes. Sahli utilizaba una solución de cloruro de sodio al 7 por 1.000; Luton (de Reims) se valía de una fórmula compuesta de 4 gramos de fosfato de sosa cristalizado, 10 de sulfato de sosa y 100 de agua destilada y hervida.

Los sueros artificiales más usados en la actualidad son el de Hayem, compuesto de 5 gramos de cloruro de sodio, 10 de sulfato de sosa cristalizado y 1.000 de agua destilada y hervida; el de Cantani, compuesto de 3 gramos de carbonato de sosa y 4 de cloruro de sodio en 1.000 gramos de agua (Maragliano se vale de la misma fórmula de Cantani, añadiéndola 3 gramos de sulfito de sosa); el de Cheron, compuesto de 1 gramo de ácido fénico nevoso, 2 de cloruro de sodio, 4 de fosfato de sosa, 8 de sulfato de sosa y 1.000 de agua destilada y hervida; el llamado quirúrgico, compuesto de 7 gramos 50 centigramos de cloruro de sodio y 1.000 gramos de agua destilada hervida, y otros varios fabricados con los mismos componentes ó algunos de ellos, variando solamente sus dosis.

La asepsia exige que el agua que se emplee en la preparación de los sueros artificiales no sólo esté *destilada,* sino *esterilizada,* y tampoco será inútil la precaución de esterilizar de nuevo el suero antes de usarlo, á cuyo fin, si no se dis-

Digitized by Google

pone de autoclave, pueden introducirse los frascos que contengan el suero en el baño de maría á temperatura moderada y elevar gradualmente ésta hasta la ebullición.

Los sueros artificiales pueden emplearse en dosis pequeñas (de 1 á 40 gramos), á lo que denomina Landouzy *Seroterapia mínima,* ó en dosis grandes, ya se introduzcan éstas por la vía hipodérmica ó practicando la inyección directamente en las venas *(Seroterapia máxima,* del mismo autor).

Las inyecciones hipodérmicas de pequeñas dosis de suero se emplean con objeto de provocar acciones reflejas generales por intermedio de un acto local.

Las inyecciones hipodérmicas ó intravenosas de grandes dosis de suero pueden tener varios objetos:

1.° Aumentar la tensión vascular con objeto de excitar la actividad funcional ú orgánica fuertemente deprimida.

2.° Efectuar la repleción del sistema vascular cuantitativamente, como efecto mecánico de la masa de líquido inyectado.

3.° Modificar cualitativamente las condiciones del contenido vascular, adulterado por intoxicaciones de origen mineral, vegetal ó microbiano ó por autointoxicaciones de diversas especies.

Digitized by Google

Landouzy aconseja el empleo de las pequeñas dosis en los enfermos que se encuentran en hipotensión arterial, en los asténicos, en los deprimidos por una diarrea abundante, por una metrorragia, por sudores profusos, por una emoción viva, un cansancio excesivo ó una noche de insomnio.

Se sirve para practicarlas del suero de Luton ó del de Hayem, el que inyecta en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal, en la parte lateral del tronco, paralelamente á los espacios intercostales ó en la cara externa de uno de los muslos, en dosis de 1 á 2 gramos en días alternos ó de 5 á 10 gramos cada cuatro días ó una vez por semana. Afirma que bajo su acción aumenta la tensión arterial y el estado general de las fuerzas y reaparece la actividad cerebral, produciéndose á veces una verdadera diuresis, semejante á la que determina el empleo de la digitalina ó de la cafeína.

No cree este autor que la acción de estas pequeñas dosis de suero sea debida á sus efectos químicos, ni tampoco á la acción sugestiva que se ejerce sobre el enfermo, sino á su acción dinámica excitadora. La pequeña inyección es, según él, «el punto de partida de una serie de mutaciones orgánicas y funcionales, que, en último análisis, han conducido á modalidades de nutrición celular, territorial, visceral y federativa

Digitized by Google

que han podido convertir en otro al enfermo inyectado».

«Nuestra inyección mínima, continúa Landouzy, ha ejercido sobre los nervios dérmicos (en el punto por que han penetrado la aguja y el líquido) una acción, percibida ó no, que produce resonancia en los centros nerviosos; éstos, por actos reflejos centrífugos y centrípetos, determinan reacciones de inhibición, de vaso-dilatación, de vaso-constricción y de vaso-secreción, de las que resulta toda una serie de modalidades orgánicas ó funcionales nuevas.»

Recomienda también Landouzy las dosis pequeñas, aunque algo mayores (de 10 á 40 gramos, inyectados una ó dos veces por semana), en los enfermos caquécticos ó profundamente anémicos á consecuencia de una enfermedad larga, de una neoplasia, de una tuberculosis tórpida, de una inflamación difusa subaguda de los órganos pelvianos, de supuraciones inextinguibles, etcétera, con objeto de tonificarlos, de levantar sus fuerzas, de ayudarlos á restablecerse, porque la inyección excita, según dicho autor, sus actividades orgánicas y funcionales, tanto locales como generales.

En dosis masivas, ó sea administrando de 200 á 500 gramos de una sola vez y de 2.000 á 3.000 gramos en las veinticuatro horas, puede emplearse también el suero en inyecciones hipodérmicas ó

Digitized by Google

aplicarlo desde luego en inyección intravenosa, ó sea realizando una verdadera transfusión serosa.

Para practicar las inyecciones hipodérmicas de estas cantidades de suero, puede recurrirse al aparato ideado por Sahli, que consiste en un frasco de un litro, cerrado con un tapón de tres aberturas, que dan paso: una á un termómetro; otra á un tubo provisto de una capa de algodón esterilizado para filtrar el aire que llega hasta el fondo del vaso, y la tercera á otro tubo que llega también al fondo del frasco y que, por medio de otro de cautchuc, está unido á la aguja gruesa que se introduce debajo de la piel. Con este aparato puede inyectarse un litro en diez ó quince minutos: para practicar la inyección basta soplar por el tubo destinado á la entrada del aire lo necesario para que se establezca la corriente; la rapidez de la inyección se regula por la altura á que se sostiene el frasco. La solución elegida debe introducirse á la temperatura de 40°, con todas las precauciones usuales de antisepsia, y después de haber llenado de líquido el tubo y la cánula para no inyectar aire. Si se desea practicar la inyección en dos ó más puntos al mismo tiempo, se toma un tubo de cautchuc que se divida en su extremidad en tantas ramas como puntos han de ser inyectados y provista cada una de su aguja.

También pueden utilizarse el aparato de Po-

Digitized by Google

tain, el de Burlureaux ó cualquiera otro de los muchos que se han construído con este objeto, y á falta de ellos la misma jeringa de Roux, cuyo cuerpo de bomba se retira después de inyectado su contenido, sin sacar la aguja, y enchufado de nuevo, después de vuelto á cargar, se repite la inyección cuantas veces sea necesario para introducir la cantidad que se desee, ó bien se practican varias inyecciones en distintos puntos.

En el punto en que la inyección se practica forma el líquido inyectado una bolsa, cuya difusión y absorción se procura facilitar practicando con la mano libre un ligero masaje.

Estas inyecciones de grandes dosis de suero introducidas por la vía hipodérmica se han empleado y se emplean con éxito brillante en los casos graves de disentería, en el cólera, en la fiebre tifoidea, en la difteria, la viruela, la eclampsia, la leucocitemia, la anemia perniciosa progresiva, el coma diabético, cólera infantil, y en general en todas las enfermedades en que grandes pérdidas de líquidos han alterado la composición física y química de la sangre, y en aquellos en que intoxicaciones de diversas especies han alterado también sus cualidades.

En las grandes hemorragias (metrorragias, traumatismos, operaciones, hemoptisis, hematemesis, enterrorragias, etc.) que han producido rápidamente la vacuidad de los vasos y anemia

Digitized by Google

aguda consecutiva á la falta de riego, pueden también utilizarse las inyecciones en esta forma, como medio de sostener al enfermo y permitirle esperar una intervención más enérgica, ó sea la inyección intravenosa, la verdadera transfusión serosa, que es la que constituye el procedimiento de elección en estos casos, en los que las inyecciones hipodérmicas quedan relegadas á la categoría de procedimiento de urgencia, sin que esto quiera decir que no puedan y deban emplearse también y desde luego las inyecciones intravenosas en el cólera, la uremia, la fiebre puerperal y otras enfermedades que alteran las condiciones cualitativas y cuantitativas de la sangre, y en las que tan grandes éxitos ha producido este procedimiento, sobre todo cuando se hace preceder la sangría al empleo de la transfusión serosa, practicando una verdadera sangría-transfusión, que favorece el efecto de las inyecciones por la doble acción de la depleción vascular y de la depuración sanguínea. En tal caso debe, naturalmente, utilizarse para la transfusión la misma abertura venosa que ha servido para la sangría.

Tampoco es difícil la técnica de las grandes inyecciones intravenosas de suero ni el procurarse un aparato útil para el caso. Á un recipiente ó embudo de cristal de 1 á 2 litros de cabida se fija un tubo de cautchuc provisto en su

Digitized by Google

extremidad de una aguja, y mejor aún, á ser posible, de una cánula de cristal del tamaño apropiado, cuya extremidad anterior, cortada en bisel, tiene un reborde á manera de cuello, en tanto que la posterior se adapta al tubo de cautchuc, al que puede sujetársela por una ligadura. Tanto el frasco como el tubo y la aguja ó la cánula deben esterilizarse al autóclave, y si no se dispusiese de éste, haciéndoles sufrir la ebullición al baño de maría, en la forma antedicha. Igual precaución debe adoptarse con los frascos que contengan el líquido á inyectar, que puede ser el llamado suero quirúrgico, el de Hayem ó cualquiera otro que se considere indicado.

Dispuesto ya todo convenientemente, y bien lavada la región en que se va á operar, se procede á la abertura de la vena elegida, que suelen ser la mediana cefálica, la mediana basílica ó la safena, á cuyo fin se la denuda en la extensión de 1 ó 2 centímetros, se la separa con la sonda acanalada y se pasan dos hilos por debajo de ella, cuyos hilos servirán luego para fijar la cánula y ligar la extremidad inferior de la abertura de la vena. Se vierte en el recipiente el suero calentado á la temperatura de 37 á 39° y se deja correr el líquido por el tubo y la cánula hasta asegurarse de haber desalojado el aire. Ábrese entonces la vena por medio de una pequeña incisión transversal y se introduce en

Digitized by Google

ella la aguja ó la cánula, procurando mantenerla en el eje del vaso y fijarla á él por medio de uno de los hilos anteriormente pasados por debajo del mismo, en tanto que se liga con el otro la extremidad periférica de la vena. El líquido penetra entonces con facilidad y con la rapidez que se desee, puesto que basta para aumentar ésta elevar el recipiente gradualmente hasta lograr la corriente que se crea oportuna, teniendo en cuenta que la inyección debe practicarse con lentitud. También puede emplearse el aparato de Sahli que antes hemos descrito.

Una vez inyectada la cantidad de líquido que se ha creído conveniente, la cual puede variar, según los casos, desde medio á dos litros y aun más de una vez, sin perjuicio de repetir la inyección si se creyera conveniente, se retira la aguja, se liga la extremidad central del vaso y se sutura la piel, á fin de obtener la reunión por primera intención, á no ser que se tenga el propósito de practicar nuevas inyecciones por la misma vena, en cuyo caso se deja la herida abierta, cubriéndola con un apósito aséptico. Los efectos de las inyecciones de suero suelen ser rápidos, tanto en las inyecciones hipodérmicas como en las intravenosas, pero mucho más en éstas, cuando se trata de estado de vacuidad de los vasos, por grandes hemorragias.

Las dosis á inyectar varían según el caso.

Digitized by Google

Algunos cientos de gramos inyectados por vía hipodérmica ó intravenosa suelen bastar en las enfermedades en que se hallan alteradas las cualidades de la sangre, sin perjuicio de repetir la inyección de iguales dosis, siempre que lo indiquen las circunstancias. Cuando se trata de estados de vacuidad vascular, las dosis que se inyecten deben ser de 1.000 á 2.000 gramos y aun más en cada inyección.

La Seroterapia artificial va ensanchando de día en día su esfera de acción, á medida que se consolida la doctrina de las *dishemias específicas*, por penetración en la sangre de tóxicos solubles, unos fabricados por microbios patógenos, otros producidos por el organismo, con arreglo á cuya teoría resulta perfectamente racional la indicación terapéutica de lavar la sangre, ó sea de diluir y expulsar los tóxicos que la alteran, imitando á la naturaleza, que, mediante la polidipsia, hace ingerir á estos enfermos enormes cantidades de agua, que, eliminadas luego por la poliuria y los sudores profusos, diluyen y arrastran grandes cantidades de veneno, aparte de la acción mecánica del suero como disolvente de la sangre espesada y de su acción antitóxica, dinamogénica y fagocitaria.

Digitized by Google

CAPÍTULO X

VACUNACIONES É INMUNIZACIONES

Reseña histórica.—Vacunaciones empíricamente practicadas.—Inmunizaciones experimentales y aplicadas á la Veterinaria.—Primeras aplicaciones de la vacunación patogénica á la especie humana.—Vacunación contra el cólera.—Contra la rabia.—Contra la fiebre amarilla.—Contra la peste bubónica.

No constituyen la vacunación y la inmunización, aplicadas á la especie humana, funciones de Seroterapia; pero en cambio la inmunización de los animales, realizada por medio de vacunaciones repetidas, en el extenso sentido que por analogía, se ha dado á la palabra vacunación, constituye la base del método, puesto que á la obtención del suero que ha de servir para la inmunización pasiva del hombre ó de los animales contra una enfermedad determinada, es preciso que preceda la inmunización activa del animal que ha de suministrar el suero, por medio de su vacunación, con el germen de la misma ó con las toxinas por él elaboradas.

Se hallan, pues, tan relacionados estos procedimientos con todas las cuestiones seroterápicas, que no creemos que deba prescindirse de decir

Digitized by Google

algo acerca de ellos en un libro que de Seroterapia se ocupa.

Encuéntrase además envuelta en las cuestiones científicas suscitadas con motivo de la vacunación y la inmunización otra cuestión de justicia que, por amor á ésta y por deber realmente patriótico, hemos de procurar poner en claro hasta donde lo permitan nuestras débiles fuerzas.

Sabido era ya en tiempos bien remotos que el hábito, la costumbre ó el estímulo de reacción, como quiera llamarse, consiguen dotar al hombre de una mayor resistencia contra la acción de las substancias tóxicas. Bien lo probó Mithrídates cuando, ante el temor de ser envenenado, se acostumbró lentamente á la acción de los venenos, y de tal modo se inmunizó contra la influencia de éstos, que, cuando quiso suicidarse más adelante por medio del veneno, no pudo lograr su objeto, lo que dió lugar á que se llame mithridatismo al hecho de habituarse á la acción de un tóxico, por la costumbre de absorberlo.

También era sabido, en bien remotas épocas, que el hecho de haber sufrido una enfermedad determinada crea en el individuo, que la ha padecido, una mayor resistencia contra un nuevo ataque de la misma, y, por tanto, una inmunidad que dura más ó menos tiempo y que es más ó menos intensa.

Digitized by Google

Fundados en este hecho y en el deseo de conservar la hermosura de sus mujeres y de librarse ellos mismos de la enfermedad y de la muerte, practicaban ya los árabes, hace muchos siglos, procedimientos metódicos de variolización, ó sea de producción artificial de una viruela benigna que había de preservarlos de la grave infección natural de una enfermedad cuyas víctimas se contaban, en aquella época, por muchos cientos de millares. Estas mismas prácticas fueron empleadas luego por los circasianos, por los turcos y por los habitantes del Asia Menor, y penetraron también en Europa en el siglo XVII, adonde las importó la esposa del embajador inglés en Constantinopla, en vista del buen resultado que había tenido ocasión de observar que producían á los turcos.

Empíricas eran ciertamente estas prácticas, que no estaban exentas de peligros, pues fundadas en una repetición de hechos incuestionablemente ciertos, pero sin que fuera posible precisar la cantidad de gérmenes que artificialmente se introducían ni apreciar la virulencia de los que iban á introducirse, ocurría á veces que la intención de producir una viruela benigna era seguida del hecho de la producción de una viruela mortal.

No fué menos empírica, aunque sí mucho más eficaz é inofensiva, la sustitución de la *varioli-*

Digitized by Google

zación por la vacunación que efectuó Jenner á fines del mismo siglo XVII, partiendo del hecho, por él observado, de que los vaqueros que, en el ejercicio de su tarea, se contaminaban por el cow-pox, no eran atacados por la viruela. Son bien conocidas las apasionadas discusiones que originaron, tanto la variolización como la vacunación, y no hemos de ocuparnos de ellas.

Vacunaciones artificiales, empíricas, venían también á ser las practicadas, en épocas lejanas, por los habitantes de los países cálidos y por los domadores de serpientes venenosas contra la acción de las mordeduras de las mismas.

Las primeras *vacunaciones* científicamente practicadas y seguidas de inmunización fueron las realizadas por Pasteur en 1880, contra el cólera de las gallinas, por medio de la cultura atenuada del diplococo, que es su agente productor, y las llevadas á cabo por Toussaint en el mismo año contra el carbunco, valiéndose de la sangre de animales muertos de esta enfermedad, después de haber atenuado su virulencia por la acción del calor, cuyo procedimiento perfeccionó luego Pasteur, logrando aislar el bacilo productor de la enfermedad y utilizando sus culturas, atenuadas por la acción del calor y del aire, para la vacunación é inmunización de los animales.

Estas vacunaciones é inmunizaciones y las sub-

Digitized by Google

siguientes habían dejado de ser procedimientos empíricos, fundados en hechos sabiamente observados é inteligentísimamente aplicados, para convertirse en procedimientos científicos de higiene patogénica, en los que se conocía el virus productor de la enfermedad y el medio de transformar, por la atenuación, este mismo virus en agente profiláctico de la misma enfermedad por él producida.

La ciencia debe á Pasteur y al microscopio la revelación de este hecho y la nueva y positiva orientación que el descubrimiento del mismo ha dado á la Higiene y á la Terapéutica. La humanidad los es deudora del mayor beneficio que ha recibido en el largo transcurso de los siglos.

Abierto el camino, conocida la buena nueva, se multiplicaron al infinito los trabajos y los estudios experimentales y sus aplicaciones á la Veterinaria; pero el que primero intentó y logró que la especie humana participara de los inmensos beneficios que estos descubrimientos habían otorgado con mano pródiga á los animales, fué un modesto médico español, muy combatido y muy calumniado entonces, y cuyos trabajos se desconocen, ó por mejor decir, parece que no quieren conocerse en el extranjero.

Examinemos la historia del asunto y fijemos bien el orden cronológico de los sucesos.

16 de Julio de 1884.—El día 16 de Julio

Digitized by Google

de 1884 publicó el Dr. D. Jaime Ferrán, un trabajo titulado: *Teoría de la profilaxis del cólera asiático, basada en la doctrina de los gérmenes y en el estudio de las diastasas ó de otros productos elaborados por ellos,* cuyo trabajo reprodujeron varios periódicos profesionales y políticos, y en el que constan estos párrafos:

«Partamos de la hipótesis de que el cólera es ocasionado por un microbio; admitamos que esta enfermedad es de las que proporcionan inmunidad al individuo atacado, una vez, por ella; admitamos también que los efectos de los microbios virulentos, como los de los microbios vacunos, son debidos única y exclusivamente á sus productos de desnutrición, diastasas, ptomainas, etc.; y, por último, que si estos productos pudieran aislarse, obtendríamos con ellos todos los efectos de las vacunas y de los virus, por la sola variación de las dosis.

»La diferencia entre el caso de una infección y el de una inyección de estos productos, consistiría sencillamente en que, en la infección, existiendo el microbio en el interior del organismo, la elaboración de sus productos sería continua, continuo también su trabajo químico y más considerable, por tanto, la cantidad de materia transformada. En el segundo caso, sosteniendo una acción continua, repitiendo las inyecciones de estas substancias, deberían obte-

Digitized by Google

nerse efectos semejantes á los de la infección, es decir, la muerte, con todos los síntomas en armonía con la naturaleza del microbio que los produce, ó bien los efectos preservativos propios del mismo microbio, cuando obra como vacuna, á consecuencia de la atenuación natural ó artificial de su virulencia.»

Y después de referirse á lo que ocurre cuando se inyectan á las gallinas culturas filtradas del diplococo del cólera de las mismas y á lo que sucede cuando se inyecta á los conejillos de Indias culturas esterilizadas del bacilo del carbunco y de exponer las consideraciones que le conducen á la solución del problema, siendo una de ellas que la mayoría de las infecciones son puramente locales y obran á distancia por los productos activos y difusibles elaborados por los microbios, continúa: «Debemos suponer que la mayor cantidad de venenos activos existe en la sangre de los coléricos, en vista de que, en los líquidos diarreicos, la acción de estos venenos está sin duda más atenuada y acaso completamente extinguida: en la sangre es, pues, donde debemos buscar el agente preservativo, y si el microbio se ha generalizado en ella, le aplicaremos el método de Chauveau filtrándole cuidadosamente á través de filtros de biscuit de porcelana; está demostrado que de este modo se quita á los líquidos virulentos su facultad de repro-

Digitized by Google

ducirse al infinito, en tanto que se los conserva su virulencia química (cólera de las gallinas), la cual puede dosificarse perfectamente, lo mismo que la actividad de los venenos ordinarios. De este modo queda vencido el obstáculo que con mayor fuerza se opone á la práctica de semejantes experimentos en el hombre. Como entre los productos que la sangre podría contener, elaborados por los microbios existentes en el tubo intestinal, podrían encontrarse algunos muy activos, será prudente ensayar primero las inyecciones de sangre filtrada sobre individuos de otras especies, dotados de receptividades morbosas análogas á las nuestras, para repetir luego la prueba sobre personas que hayan sufrido ya el cólera, y luego, si los resultados autorizan para ello, proceder á la práctica de las inyecciones como medio profiláctico general. El profundo cambio que sigue á una infección verdadera se obtendría graduando el número de las inyecciones y la cantidad de materia inyectada; muy probablemente un estado refractario, más ó menos pronunciado, sería la consecuencia de este procedimiento.»

Termina este trabajo reconociendo los naturales obstáculos contra los que tendría que luchar su teoría y las dificultades que se habían de encontrar al llevarlo á la práctica, y reconociendo que si aquélla llegase un día á ser sancionada

Digitized by Google

por la experiencia, no sería á él á quien perteneciesen los laureles del triunfo, sino á Pasteur, en cuyas enseñanzas se había inspirado.

31 de Marzo de 1885.—El 31 de Marzo de 1885 dirigió Ferrán á la Academia de Ciencias de París una Nota en la que exponía los trabajos por él realizados para la inmunización contra el cólera de los conejillos de Indias primero y del hombre después, por medio de culturas del bacillus vírgula, producidas por gérmenes tomados directamente de las deyecciones de un colérico, sintetizando los resultados de dichos estudios de este modo:

«De todos estos hechos tan bien definidos y tan fáciles de reproducir, pueden deducirse, con pruebas en su apoyo, las conclusiones siguientes:

»1.° La posibilidad de la colerización en el hombre como en los conejillos de Indias, por vía hipodérmica.

»2.° Que la profilaxis de la colerización se obtiene por medio de inyecciones de virulencia y dosis graduadas.

»Me pongo á disposición de la Academia para reproducir ante ella los experimentos que acabo de describir.»

Continuó Ferrán sus estudios en el sentido expresado en el citado trabajo, y la epidemia colérica que invadió parte de España durante el primer semestre de 1885 le hizo apresurar sus

Digitized by Google

trabajos, á fin de dar utilidad práctica al resultado de sus investigaciones.

Primeros días de Mayo de 1885.—En los primeros días del mes de Mayo de dicho año de 1885 empezó el Dr. Ferrán á practicar en gran escala la vacunación anticolérica, después de haberse inoculado él y haber inoculado á su familia y á sus amigos, según recordamos todos los que vamos siendo ya viejos y según resulta de las certificaciones expedidas, con todas las garantías apetecibles, por nuestros comprofesores que ejercían, en aquella época, en Alcira, Algemesí, Bellreguart y Masanasa, con la conformidad de los respectivos Ayuntamientos, visadas por los alcaldes y secretarios de éstos y legalizadas por los notarios de la localidad.

4 de Julio de 1885.—El día 4 de Julio de 1885 hizo Pasteur la primera aplicación en el hombre de su tratamiento profiláctico de la rabia que venía estudiando experimentalmente desde 1882 en los animales. La relación del caso fué comunicada en el mes de Octubre del mismo año.

En 1885, y sin que podamos precisar la fecha, aparecieron también las Memorias de los Doctores Freire (de Río Janeiro) y Carmona (de Méjico), en que estos autores daban cuenta del empleo que habían hecho de culturas atenuadas del bacilo de la fiebre amarilla el primero y de orina de los febricitantes evaporada en seco y re-

Digitized by Google

disuelta en agua el segundo, como medios profilácticos de dicha enfermedad.

11 de Julio de 1885.—El 11 de Julio de 1885, en una ampliación á su Nota de 31 de Marzo, dirigida á la misma Academia, demuestra Ferrán que no existían las reservas científicas que se habían atribuído á su anterior Nota, y dice

«Léase el segundo parágrafo de dicha Nota, en el que expongo la manera de obtener la cultura virulenta; véase después cómo en otro pasaje (en el primero y segundo parágrafo de la parte referente á los efectos producidos en el hombre) digo que éste soporta un centímetro cúbico de cultura virulenta.

»De la segunda conclusión puede deducirse, sin esfuerzo y con toda la claridad posible, que la profilaxis se puede obtener por medio de dosis graduadas, sin atenuación de ninguna especie.»

Y termina esta ampliación manifestando que no hay en su método secreto alguno, y recordando que ofrecía en su Nota hacer personalmente ante la Academia, si ésta lo deseaba, la demostración experimental de los hechos consignados en la misma.

11 de Julio de 1885.—Otra Nota dirigida á la Academia, en la misma fecha que la ampliación á la anterior, ó sea en 11 de Julio de 1885, contiene los siguientes párrafos:

Digitized by Google

«Habiendo hecho aplicación de estos experimentos (se refiere á los de tolerancia por el hombre de las inyecciones de culturas muy virulentas del bacillus vírgula y de la inmunidad que da una primera inyección, para resistir otra de igual virulencia) á la profilaxis del cólera, los resultados obtenidos han sido verdaderamente sorprendentes, hasta tal punto, que afirmo ante esa sabia Academia, en la presente Nota, sin temor de que nuevos experimentos vengan á desmentirme, que está ya en poder de la ciencia el medio de detener bruscamente una epidemia de cólera; numerosas estadísticas que someteré, dentro de pocos días, al examen de esa ilustre Corporación, probarán la evidencia de mi aserto.

»El medio de obtener la inmunidad contra el cólera es sencillo, y al mismo tiempo inofensivo. La vacuna no es otra cosa que el microbio vírgula del cólera asiático, en cultura pura en caldo muy nutritivo.

. . . . . .

»La mejor vacuna es la más virulenta, es decir, la que determina en los individuos inoculados el mayor número de casos de cólera experimental.

»La dosis á emplear para todas las edades á partir de dos años, es la de un centímetro cúbico en cada brazo. Los síntomas que determina

Digitized by Google

la inoculación no exigen nunca el empleo de los auxilios de la Terapéutica, por alarmantes que parezcan.

»Para que la inmunidad sea profunda son necesarias tres inoculaciones sucesivas, practicando cada cinco días una. Dosis: 2 c. c., uno en cada brazo; total, 6 c. c. de cultura virulenta en las tres inoculaciones. Región: el tejido celular del triceps braquial.

»El microbio no se reproduce en este tejido y obra creando un hábito para el veneno que él produce. La inmunidad, de este modo producida, no es, pues, otra cosa que un fenómeno de costumbre contra el tóxico, que puede ser elaborado y absorbido en el caso de infección intestinal espontánea. Los peligros de invasión y de muerte empiezan á desaparecer cinco días después de la vacunación, y las garantías de inmunidad aumentan con las vacunaciones sucesivas.

. . . . . .

»Si no se quiere que la vacunación desarrolle síntomas generales, se debe operar con una cultura menos cargada de gérmenes; ésta constituye entonces la primera vacuna.

»Nos hace falta más tiempo para poder precisar la duración máxima de la inmunidad; podemos, sin embargo, fijar desde ahora su mínimum en dos meses.»

El 31 de Julio de 1885 y el 13 de Enero de

Digitized by Google

1886 dirigió Ferrán otras dos Notas á la misma Academia acerca de la vacuna química del cólera y del principio activo del bacillus vírgula como causa de muerte y de inmunidad, en las que después de consignar los experimentos en que para ello se funda, concluye afirmando que las culturas muertas del bacilo, ó sean sus toxinas, producen la resistencia contra la acción del bacilo vivo y que el principio activo del bacillus vírgula, aislado por medio de procedimientos conocidos, produce el hábito para resistir el microbio vivo y viceversa, y, por tanto, que puede obtenerse la inmunidad por medio de agentes puramente químicos.

La Academia de Ciencias de París no tuvo á bien contestar á estas Notas y se limitó á dar cuenta de ellas en sus actas.

20 de Agosto de 1888.—En la sesión celebrada por la Academia de Ciencias de París el 20 de Agosto de 1888 leyó Pasteur una Nota que le había remitido el médico de Odessa Gamaleïa, antiguo discípulo de Pasteur, acerca de la *vacunación preventiva del cólera asiático*, en cuya Nota no hace Gamaleïa otra cosa que repetir todo lo expuesto tres años antes por Ferrán, sin tomarse la molestia de nombrar á éste para nada.

Pasteur, que había recibido las anteriores comunicaciones de Ferrán, tampoco le nombró si-

Digitized by Google

quiera al dar cuenta de la Nota de Gamaleïa y manifestar su conformidad en que el médico ruso practicase ante la Academia los experimentos, en su laboratorio.

9 de Julio de 1892.—El día 9 de Julio de 1892 presentó el médico ruso Haffkine á la Sociedad de Biología de París los resultados de sus investigaciones acerca de la profilaxis del cólera.

En Agosto del mismo año dirigió Ferrán á dicha Sociedad otra Nota, que fué leída en la sesión celebrada por la misma el 15 de Octubre del referido año de 1892, en la que rogaba á Haffkine que fijase su atención en la Nota que él había dirigido á la Academia de Ciencias siete años antes y en otros trabajos posteriores suyos, á fin de que un olvido involuntario no fuese causa de que desconociese Haffkine sus derechos á la prioridad del descubrimiento de la vacuna del cólera asiático, y le felicitaba por haber demostrado la verdad de las conclusiones consignadas en su Nota de 1885. Exponía además en dicha Nota un procedimiento para inmunizar en masa las poblaciones.

La repetida Sociedad de Biología reconoció que Ferrán tenía derecho á reclamar la prioridad de la vacunación contra el cólera, por medio de inyecciones de culturas del bacillus vírgula, y no aceptó la inmunización en masa fundándose en consideraciones de orden legal y sociológico.

Digitized by Google

La Real Academia de Medicina de Barcelona y la Sección de Higiene del Congreso Médico de la misma población protestaron ante la Academia de Ciencias de París del olvido en que Gamaleïa y la misma Academia habían dejado los trabajos de Ferrán, y reclamaron en razonadísimos informes la prioridad de Ferrán; no sabemos que hayan obtenido contestación. Tampoco la obtuvo Ferrán á las cartas que con idéntico motivo dirigió á Pasteur, como secretario de la Academia, y á Gamaleïa. Tampoco la había obtenido el Dr. Respaut al vigoroso artículo que publicó en el periódico de París *La Paix,* en defensa de la justicia y del derecho de prioridad de Ferrán. Tampoco la obtuvieron los artículos publicados con el mismo objeto en la *Gaceta Médica Catalana,* en *La Unión Médico-Farmacéutica* y en otros periódicos profesionales, en los que se hacía exacta relación de los hechos y se demostraba plenamente que el cacareado invento de Gamaleïa y los no menos ponderados de Haffkine no eran otra cosa que una copia de hechos anunciados y demostrados por Ferrán en 1884 y 1885, tanto experimentalmente como en las múltiples aplicaciones que había hecho del método en el hombre, durante la epidemia de 1885, así como que los trabajos de Brieger y Wassermann y los de Klemperer no alteraban en nada ni los procedimientos técnicos ni los resultados,

Digitized by Google

con tanta anterioridad, expuestos por nuestro compatriota. Parecía pretenderse ahogar los estudios y trabajos del médico español en la asfixiante atmósfera del más despreciativo silencio, sin que para ello sepamos que hubiera otra razón que la de ser Ferrán español, por la idea que se tiene en el extranjero y aun en la misma España de que no puede salir cosa buena del cerebro de sus hijos, que la que hubo de oir el Dr. Cabello en el Congreso Médico de 1885 de labios del Dr. Van Ermengem: «*No debe concederse fe alguna á las cifras y á las estadísticas procedentes de España*», que las que figuran en el resumen del artículo publicado en aquella época por la *La Unión Médico-Farmacéutica:* «Haffkine, después de muchos tanteos, llega á encontrar la vacuna del cólera y *se arriesga* á inoculársela á sí propio y á otros individuos no médicos. Sus estudios son acogidos con respeto y nadie los ha combatido ni los combatirá.

»Brieger y Wassermann apenas se separan de la técnica de Ferrán y dudan aún en aplicar el procedimiento al hombre. Koch vigila y dirige en parte sus experimentos. Ni han sido ni serán combatidos. Lo mismo, poco más ó menos, ocurre con los de Klemperer.

»En resumen: J. Ferrán descubre un medio de evitar el cólera, sin pretender haber realizado una obra perfecta ni imperfectible.

Digitized by Google

»¿Los otros?... Los otros son tan injustos, que ni siquiera mencionan su nombre.»

No se concibe, efectivamente, esa injusta preterición, ese estudiado silencio, ese constante olvido en que los imitadores de Ferrán han dejado los trabajos de éste. Las inoculaciones verificadas por él en 1885 tuvieron tal resonancia, provocarón tales discusiones, originaron tales debates en las corporaciones científicas y en todos los centros sociales españoles y extranjeros, que no era posible que desconociesen los descubrimientos de este autor, aun dando por supuesto que no los hubiera puesto al corriente de ellos la prensa profesional, ni las Notas dirigidas por Ferrán á la Academia de Ciencias de París.

Voces mucho más autorizadas han protestado contra semejante proceder, y han procurado que prevalezca la justicia, tan patente en este caso, que no puede ni siquiera discutirse, porque palmariamente resulta de la sencilla exposición de los hechos. Á ellas unimos la nuestra, porque si Ferrán logró, con su esfuerzo y con su inteligencia, no sólo la prioridad en el descubrimiento de la vacunación contra el cólera, lo cual repetimos que es indiscutible, sino ser también el primero que aplicó un procedimiento científico de inmunización á una enfermedad de la especie humana, puesto que practicó vacunaciones en grande escala contra el cólera en Mayo de 1885,

Digitized by Google

antes de que Pasteur hiciera aplicaciones á la especie humana de su procedimiento profiláctico de la rabia (Julio del mismo año), no nos parece justo que se desconozcan ó finjan ignorarse sus trabajos y sus méritos, por el hecho de que haya nacido en España. No estamos, desgraciadamente, por acá tan sobrados de glorias científicas que podamos dejarnos arrebatar, sin protesta, las que tan legítimamente nos pertenecen, ni son éstas tantas ni tan grandes que las juzguemos bastantes á excitar las malas pasiones de los que, por más ilustrados ó más fuertes, debieran ser más justos y más generosos.

Bien recientemente aún, en la novísima *Seroterapia* de Landouzy tantas veces citada, trata este autor la cuestión de la vacunación anticolérica en una forma que no se halla de acuerdo con la vastísima ilustración y la severa justicia que resplandecen en el resto de la obra.

Dice que Ferrán, como los que antes habían empleado los procedimientos de *variolización,* partiendo del hecho exacto de que un ataque ligero de viruela confiere la inmunidad contra otro de viruela grave, olvidaron, en la interpretación que hicieron del mismo, que la gravedad de la viruela varía de individuo á individuo en igualdad de grano, y que inoculando á un individuo elementos contagiosos de una viruela ligera puede producírsele una viruela grave y aun mortal.

Digitized by Google

Fúndase para hacer esta afirmación, en lo que á Ferrán y á la vacunación colérica se refiere, en que el médico español inyectaba culturas del bacillus vírgula, ó sea del germen productor de la enfermedad, y dice que estos procedimientos han dado á veces resultados tan desastrosos, que los Gobiernos «se han visto en la necesidad de intervenir prohibiendo prácticas que, además de no demostrar sus ventajas terapéuticas, presentan el inconveniente de producir y fomentar focos de cólera en sitios en que acaso no se hubiera éste presentado espontáneamente. Tal fué, continúa, el caso para el Gobierno español, cuando la Península sufrió, hace diez años, una seria epidemia».

Y añade poco después: «Recordaré, para memoria, las tentativas de Jaime Ferrán en España en 1885. En época más reciente, Haffkine parece haber llegado á resultados que merecen tomarse en consideración. Este autor ha conseguido obtener dos *virus coléricos, muy exaltado el uno y muy atenuado el otro.*»

Explica luego el procedimiento de Haffkine, que es el mismísimo de Ferrán, puesto que practica la vacunación con culturas del bacillus vírgula, que inocula de idéntica manera que aquél, si bien pretendió al principio enmascarar el método, inyectando primero la cultura atenuada y luego la hipervirulenta hasta que, convencido

Digitized by Google

de la inutilidad de la primera aplicación de cultura atenuada, emplea desde luego la cultura hipervirulenta, exactamente lo mismo que Ferrán; consigna los favorables resultados obtenidos por Haffkine en la India, y termina el capítulo con los siguientes párrafos:

«Veis, pues, señores, que actualmente, si la vacunación anticolérica parece, gracias á Haffkine, haberse mostrado perfectamente eficaz, es preciso buscar aún la Seroterapia anticolérica.

»Os invito, para terminar, á que reflexionéis sobre la extrema importancia del descubrimiento de Haffkine, porque si se llegase, en materia de vacunación colérica, á la altura á que, desde Jenner, se ha llegado en materia de viruela, se habrían acabado en breve plazo las epidemias coléricas.

»Por poco que los Gobiernos sepan desearlo, la Medicina preventiva podrá acabar con el cólera antes de que la Seroterapia nos proporcione el medio de curarle. No es adelantarnos á los hechos afirmar que la Medicina preventiva reducirá, por la vacunación, el cólera, mejor que lo hacen los reglamentos sanitarios, tan laboriosamente ocupados en vigilar por la salud pública, sin arruinar demasiado las transacciones comerciales.»

. . . . . .

No concebimos cómo el sabio Catedrático de

Digitized by Google

la Facultad de París ha podido incurrir en tan patentes contradicciones y tan notorias inexactitudes. Si la substancia empleada para la vacunación, el método y hasta los procedimientos de Haffkine son idénticos y aun más peligrosos que los de Ferrán, bajo el punto de vista de Landouzy, puesto que Ferrán empleaba sencillamente las culturas de bacillus vírgula en caldo y Haffkine las emplea de virulencia exaltada, ¿en qué consiste que resulte tan buena la copia, para Landouzy, y tan malo el original? ¿Qué es lo que ha inventado Haffkine? Lo único de que podría atribuírsele el invento, es de la exaltación de la virulencia del bacilo por pasajes repetidos por el peritoneo de los conejos (como Gamaleïa había logrado exaltarle por su cultura en el pichón), si análogos métodos de exaltación de virulencia no hubiesen sido empleados con otros gérmenes por Marmorek, Roux, Metchnikof, etc., y de la atenuación de la virulencia de las mismas por el ácido fénico y por el calor, que también se hallaba bien lejos de constituir una novedad cuando él la llevó á cabo.

Ambas cosas, que pueden ser útiles, son innecesarias para la eficacia del método, como lo demostraron hasta la evidencia las inoculaciones practicadas por Ferrán diez años antes.

¿Cómo puede Landouzy comparar los inseguros efectos de la empírica variolización, cuyo

Digitized by Google

germen productor se desconocía cuando se empleaba y se desconoce aún, y del que, por tanto, no era ni es posible medir la cantidad ni la virulencia, con la vacunación científica del cólera, cuyo germen se conoce, y cuya virulencia se mide? ¿Que pueden producirse focos de cólera donde no existen, si aplica el método Ferrán, y destruirse los existentes é impedir la formación de otros nuevos, si aplica el mismo método Haffkine? Sólo los apremios de la cátedra ó las exigencias de la imprenta pueden haber hecho cometer tal lapsus al ilustre y sapientísimo terapeuta. Permítanos recordarle, á pesar de nuestra notoria incompetencia, que ni Ferrán, ni Haffkine, ni ningún inmunizador prudente y medianamente instruído, pueden producir focos de enfermedades con la vacunación, según lo que hemos aprendido en sus mismas enseñanzas. Para que tal cosa ocurriese, sería necesario no inmunizar á individuos, sino provocar en ellos verdaderos ataques de la enfermedad, que luego sirvieran de foco de contaminación para los demás. En las lecciones de Landouzy, en su misma *Seroterapia* y en las enseñanzas de todos los investigadores, hemos aprendido que cuando se inocula á un animal la dosis de cultura de gérmenes patógenos, no mortal para él, ni capaz de hacerle enfermar gravemente, los gérmenes morbosos que se le han inoculado son destruí-

Digitized by Google

dos, en el interior mismo de su organismo, como lo son después los que de nuevo se le inoculan en mayor cantidad, y en dosis mortales para otro de su especie y condiciones y progresivamente crecientes, cuando las pequeñas dosis, primeramente inoculadas, han ido inmunizándole, ó sea poniéndole en aptitud de destruir, siempre dentro de sí mismo, las dosis enormes que luego pueden llegar á administrársele impunemente. En sus propias enseñanzas hemos aprendido, que esto ocurre con las vacunas químicas (así llamadas por Ferrán) ó inmunizaciones por medio de culturas muertas ó toxinas, y en las inmunizaciones logradas con culturas vivas é hipervirulentas del propio germen (Marmorek, Yersin, etc.).

Podían, con razón, abrigar esos temores Pasteur y Ferrán, en los años 84 y 85, como los abrigó luego Roux al tratar de inmunizar gran número de caballos contra el germen de la peste bubónica, *sin poder ejercer sobre ellos la debida vigilancia;* los abrigaron, efectivamente, y por eso procedieron con pulso y fijaron clarísimamente las dosis á inyectar, en evitación del peligro del desarrollo de la enfermedad en el individuo, y de su propagación á los demás; y tal era su convicción de la completa inocuidad del método, que sabiendo, como las Notas de Ferrán demuestran que lo sabía, que era y es posible podía obtener la inmunización con las toxinas

Digitized by Google

desprovistas de germen, con lo que desaparecía todo peligro, practicaba las inoculaciones con culturas vivas en la plena y demostrada seguridad de que el bacilo, tan mortífero en el intestino, no encuentra terreno adecuado para su cultivo en el tejido celular, ni produce trastornos graves inyectado en él en la dosis conveniente, ni se le encuentra luego en las deposiciones ni en la sangre de los individuos inoculados, no pudiendo, por tanto, reproducirse lo que muere, lo que se destruye, lo que deja de existir. Así lo comprobaron luego muchos investigadores antiferranistas españoles y extranjeros.

Hoy, hoy que vemos constantemente obtener las inmunizaciones experimentales con los propios gérmenes patógenos, en dosis matemáticamente graduadas, con exacto conocimiento previo de la que el animal va á resistir y de la que le va á causar la muerte; hoy que vemos obtener los sueros terapéuticos por idénticos procedimientos, sin que pueda encontrarse al poco tiempo, no ya fuera del animal, pero ni siquiera dentro del mismo, en su propio suero sanguíneo, ni un solo germen, á pesar de haber introducido gradualmente en su sangre cantidades enormes y mortales para millares de individuos de su especie, ¿cómo temer la formación de focos con gérmenes que dejan de existir, que no vuelven á aparecer al exterior porque son destruídos en

Digitized by Google

el interior del mismo animal? Los gérmenes que crean focos son aquellos que, no pudiendo, por su excesiva cantidad ó virulencia, ser destruídos por el animal, se reproducen en él al infinito, pululan en su sangre y en sus órganos ó le envenenan con sus toxinas y quedan vivos, y multiplicándose en otros individuos y en otros medios. mientras el animal muere ó enferma gravemente.

Uno de los grandes méritos de Ferrán, en aquella época, perfectamente imitado luego por Haffkine, consistió precisamente en fijar la cantidad bastante á producir la inmunización é insuficiente para desarrollar el cólera, y en afirmar con la seguridad con que lo hizo que, á los cinco días de inyectada dicha dosis, podía inyectarse, sin peligro, otra mayor, porque la incipiente inmunidad había colocado ya al individuo en condiciones de destruir mayor cantidad de gérmenes, en vez de ser destruído por ellos.

Que no existían ni existen semejantes peligros dentro del método y de las dosis de Ferrán bien probado quedó por los muchos millares de inoculaciones practicadas sin una sola reclamación ni particular, ni colectiva, ni de las autoridades encargadas de velar por la salud pública. El pueblo de La Roda, en el que no se había presentado la epidemia cuando se practicaron en él más de 2.500 entre vacunaciones y revacunacio-

Digitized by Google

nes, sin que se produjese en la localidad ni un solo caso de cólera, ni antes ni después de practicarlas, ni en los vacunados, ni en los no vacunados, suministra una prueba patente de la inocuidad del método.

También la han demostrado luego las vacunaciones practicadas por Haffkine en la India, según el mismo Landouzy.

Son, pues, evidentes las contradicciones en que el sabio maestro incurre en este punto, y no lo son menos las inexactitudes que contienen los párrafos que hemos transcrito.

Ignora por lo visto Landouzy el dictamen de la Comisión nombrada por el Gobierno español para estudiar los efectos de las inoculaciones practicadas por Ferrán y dictaminar acerca de su método, ó ignora que constituían dicha Comisión hombres cuya notoria y justa fama los ponía al abrigo de suposiciones maliciosas; ignora los informes emitidos oficialmente por las Comisiones médicas enviadas á estudiar el descubrimiento de Ferrán por muchos Ayuntamientos y Diputaciones Provinciales; ignora el informe de las RealesAcademias de Medicina de Barcelona primero y de Madrid después, y cree que el Gobierno prohibió las inoculaciones por el daño que causaban, cuando lo que hizo el Gobierno, antes de recibir los dictámenes de la Comisión y de la Academia, fué dificultar y entor-

Digitized by Google

pecer la práctica de las inoculaciones, no por el daño que causaban, sino ante el temor del que pudieran causar, pero sin llegar nunca á prohibirlas. Ignora también, por lo visto, que, luego que el Gobierno hubo recibido estos dictámenes, dificultó menos las inoculaciones, que se efectuaron en 50.000 personas, entre las que se contaban 300 médicos, casi la totalidad de los que ejercían en la región invadida y de los que no murió uno solo, en tanto que sucumbieron varios de los pocos no inoculados; é ignora, por último, los resultados de las 150.000 inoculaciones y reinoculaciones practicadas en 50.000 personas y consignados en estadísticas que, á pesar de las palabras de Van Ermengem y de otro inpugnadores de Ferrán, reunen todas las garantías apetecibles, y mucho mayores desde luego que las que, acerca de otros puntos, nos suministran á diario los prácticos extranjeros.

Con todo el respeto debido á la autoridad y al talento de Landouzy, que con mucho gusto reconocemos y admiramos, nos permitimos rogar al ilustre maestro que se tome la molestia de leer el libro de Ferrán, traducido al francés por el Dr. Duhourcau, en la seguridad de que rectificará sus juicios en este asunto, con lo que ganará mucho la causa de la justicia.

Ferrán, luchando con todas las dificultades inherentes á las innovaciones en materias cien-

Digitized by Google

tíficas y principalmente en Medicina; luchando contra la influencia oficial por haberse convertido ¡qué desgraciado país! la vacunación anticolérica en una cuestión política; luchando con la ignorancia de los unos y la presuntuosa ciencia de los otros, pues Comisión extranjera hubo que, enviada por su Gobierno para *estudiar* el invento de Ferrán y los resultados de su aplicación, llevó su infundada altivez hasta el punto de pretender erigirse, desde el primer día, en severo tribunal *examinador* de aquel *alumno* encargado de enseñarla la asignatura; luchando contra todas las malas pasiones y contra las pueriles, ridículas y calumniosas armas que contra él se emplearon, logró demostrar la verdad de su descubrimiento y contraer un mérito del que no podrán desposeerle ni Gamaleïa, ni Haffkine, ni la Academia de Ciencias de París, ni nadie, como no podrán desposeerle del de haber sido el primero que, en 1884, anunció la posibilidad de prevenir y curar el cólera por medio de suero de individuos que hubieran sufrido recientemente un ataque de dicha enfermedad.

¿Es esto negar los méritos de Haffkine? En modo alguno. Ni á Haffkine ni á ningún comprofesor hemos de regatear alabanzas por acciones meritorias que admiramos siempre, porque ni nos roe la envidia ni nos ciega la pasión.

Haffkine ha contraído el grandísimo mérito,

Digitized by Google

que revela la fe de sus convicciones, de lanzarse á la India en busca del enemigo, de emplear acertadamente contra él las armas que el Dr. Ferrán (á quien, dicho sea entre paréntesis, no tenemos el gusto de conocer) le había enseñado á esgrimir, y las que no dudamos que acaso haya logrado perfeccionar. Nunca creyó Ferrán que su descubrimiento fuera imperfectible. Ha contraído el mérito de propagar el método y el de triunfar de la terrible plaga en su propia patria. La humanidad y la ciencia le son asimismo deudoras de haber aplicado, con éxito también, el método ideado por Ferrán contra el cólera á la inmunización contra la peste bubónica, y ha contraído, por último, el mérito sublime de haber expuesto mil veces su vida por salvar la de sus semejantes. No es, en nuestra opinión, un inventor, pero es un general victorioso, gracias á sus profundos estudios, á su perfecto conocimiento de las armas que emplea, á su valor y á su amor á la humanidad.

Fácilmente habrá comprendido el lector, dotado de la paciencia necesaria para seguirnos en esta enojosa discusión, que las inoculaciones contra determinadas enfermedades, á las que se llama impropiamente vacunaciones artificiales, para distinguirlas de la vacunación natural contra la viruela, no son en realidad más que el procedimiento que se emplea para producir la

Digitized by Google

inmunidad *activa,* tanto en la especie humana, á fin de preservar al individuo contra la enfermedad, como cuando se practican en los animales con el mismo objeto ó con el de conseguir una inmunidad más graduada aún, por medio de la repetición y aumento de las dosis, y obtener luego de ellos un suero destinado á conferir la inmunidad *pasiva,* contra la misma enfermedad, al hombre ó á otros animales.

Acerca del éxito experimental de las vacunaciones artificiales y de la inmunidad activa, nada tenemos que decir, puesto que, sin él, no existiría la Seroterapia. El éxito del método aplicado á la especie humana, como medio profiláctico, ha sido brillante en las enfermedades en que se ha empleado. No podía suceder otra cosa, según podemos afirmarlo hoy, después que los estudios experimentales han puesto de manifiesto la gran ley que preside á todos los fenómenos de la inmunidad activa y de la pasiva. El mérito estuvo en prever ese éxito y esa ley hace quince años, cuando no existía más punto de partida para llegar á ellos que las enseñanzas empíricas suministradas por la repetición de hechos.

La inmunización activa tiene sobre la pasiva un inconveniente y una ventaja, revelados desde luego por Ferrán, en lo que á la del cólera se refiere. Es el inconveniente el producirse con mayor lentitud y no poder, por tanto, preser-

Digitized by Google

var de la enfermedad, si ésta se halla ya en un período de incubación, y menos curarla si se ha desarrollado. Exactamente lo mismo ocurre con la vacuna respecto á la viruela. La ventaja consiste en que su duración es mucho mayor que la de la inmunidad pasiva. En tanto que ésta sólo dura días ó, á lo más, meses, persiste aquélla durante mucho tiempo y á veces toda la vida, y puede también renovarse y aumentarse por medio de nuevas inoculaciones. La inmunidad activa y la pasiva se completan, por tanto, en las enfermedades en que es conocido el medio de producir ambas, pues mientras aquélla preserva al individuo, al cabo de cierto tiempo, garantízale la otra la salud en este intervalo ó se la devuelve si, durante el mismo, hubiera sido atacado por la enfermedad.

Digitized by Google

ÍNDICE

Págs.

DEDICATORIA V
PRÓLOGO VII

CAPÍTULO I

Etiología y patogenia de las enfermedades infecciosas.—Terapéuticas empírica y sintomática y terapéutica patogénica.—La observación y la experiencia antes y ahora.—Rapidez actual en las adquisiciones científicas.—Higiene y terapéutica patogénicas de las infecciones quirúrgicas y puerperales.—Terapéutica patogénica de algunas infecciones internas.—Dificultades para su generalización á todas ellas.—Terapéutica matemática.—La Terapéutica y el vulgo.—Seroterapia.—Diversas clases de sueros.—Seroterapia inmunizadora.—Sueros y toxinas.—Ptomainas y leucomainas.—Preparación de los sueros.—Teorías para la explicación de la inmunidad natural ó congénita, de la adquirida naturalmente y de la artificialmente producida 1

CAPÍTULO II

Seroterapia antitetánica.

Etiología y patogenia del tétanos experimentalmente comprobadas.—Terapéutica patogénica experimental del mismo.—Fabricación del suero antitetánico.—Maneras diversas de explicar su poder antitóxico.—Resultados del estudio de la etiología, de la patogenia y de la

Digitized by Google

Págs.

terapéutica patogéniça del tétanos, y consecuencias que de ellos se deducen.—Aplicaciones de la terapéutica patogénica experimental á la clínica..... 66

CAPÍTULO III

Seroterapia antidiftérica.

Etiología y patogenia de la difteria, experimentalmente comprobadas.—Difterias asociadas experimentales; difteria primitiva, difteria secundaria é infecciones mixtas.—Formas clínicas de la difteria pura y de las difterias asociadas.—Terapéutica patogénica experimental de la difteria experimental.—Suero antidiftérico —Aplicaciones de la terapéutica patogénica experimental á la clínica.—Estadísticas.—Impugnaciones á la terapéutica patogénica.—Estado actual de la cuestión.—Interpretaciones del modo de obrar el suero.—Preservación de la difteria y terapéutica patogénica de la difteria pura y de las difterias asociadas.—El suero antidiftérico en el tratamiento del ozena..... 139

CAPÍTULO IV

Seroterapia antivenenosa.

Diferencias y semejanzas entre la intoxicación por mordeduras de reptiles venenosos y la producida por las toxinas microbianas.—Estudios experimentales.—Acción de varias substancias sobre estos venenos.—Inmunidad natural é inmunidad adquirida por procedimientos empíricos.—Terapéutica patogénica experimental.—Suero antivenenoso.—Aplicación de la terapéutica patogénica á la clínica..... 214

CAPÍTULO V

Seroterapia antiestreptocóccica.

Dificultades que se oponen á la investigación de la terapéutica patogénica de la estreptococcia.—Importancia

Digitized by Google

Págs.

de su descubrimiento.—Datos estadísticos de la mortalidad por estreptococcia en París.—Trabajos de Marmorek y de Bordet.—Terapéutica patogénica experimental de la estreptococcia.—Su influencia sobre la septicemia estreptocóccica experimental.—Suero antiestreptocóccico de Marmorek.—Idem de Charrin y Roger.—Idem de Denis y Leclef.—Aplicacionos de la terapéutica patogénica experimental á la clínica.—Sus resultados.—Objeciones que se han hecho al suero antiestreptocóccico..... 247

CAPÍTULO VI

Seroterapia antipestosa.

Etiología y patogenia de la peste bubónica experimentalmente comprobadas.—Inmunización de animales contra dicha enfermedad.—Suero antipestoso.—Terapéutica patogénica experimental de la peste bubónica experimentalmente producida.—Aplicaciones de la terapéutica patogénica experimental á la clínica..... 296

CAPÍTULO VII

Seroterapia antituberculosa.

Trabajos varios en investigación de la terapéutica antituberculosa.—Suero de Babés y Proca.—Suero de Maragliano.—Nuevo suero de Richet y Hericourt.—Trabajos del Dr. Ferrán y nuevo método del mismo para el tratamiento de la tuberculosis..... 334

CAPÍTULO VIII

Estudios y trabajos de Seroterapia en diversas enfermedades infecciosas con éxito variable.

Seroterapia antidisentérica y de la colibacilosis.—En las fiebres eruptivas.—Antisifilítica.—Antireumática.—

Digitized by Google

Págs.

Antiestafilocóccica.—En el tifus recurrente.—En el tifus exantemático.—En la fiebre tifoidea.—En la hidrofobia.—En la neumococcia.—En la pústula maligna.—Anticolérica.—En la fiebre amarilla..... 389

CAPÍTULO IX

Seroterapia natural y Seroterapia artificial.

Ligera reseña histórica.—Hematoterapia.—Diversos medios de introducir la sangre en el organismo.—Dificultades.—Seroterapia natural.—Seroterapia artificial en dosis mínimas y en dosis máximas.—Seroterapia artificial hipodérmica é intravenosa.—Aplicaciones..... 438

CAPÍTULO X

Vacunaciones é inmunizaciones

Reseña histórica.—Vacunaciones empíricamente practicadas.—Inmunizaciones experimentales y aplicadas á la Veterinaria.—Primeras aplicaciones de la vacunación patogénica á la especie humana.—Vacunación contra el cólera.—Contra la rabia.—Contra la fiebre amarilla.—Contra la peste bubónica..... 463

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

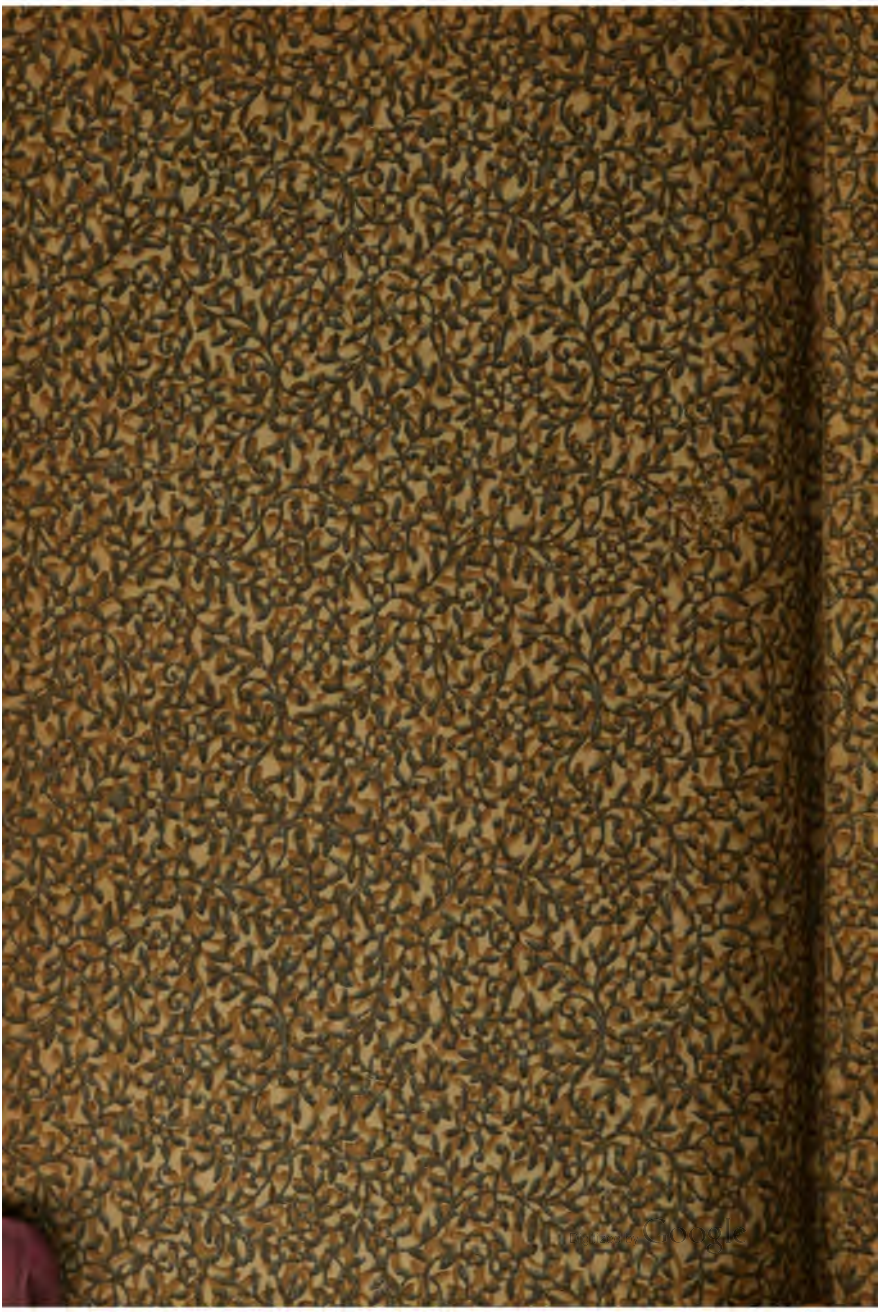
Medicaciónes modernas; seroterapia

RM741
M9
LIBRARY

339741

RM741
M9

UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY



Medicaciónes modernas; seroterapia

RM741 N9

339741

RM741 N9

UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY

Digitized by Google

Digitized by Google